UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE
DE GRENOBLE
MEDECINE ET PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI

ANNEE 1973

N° D'ORDRE 73

SIDEREMIE ET SIGNES INFLAMMATOIRES AU COURS DE LA POLYARTHRITE CHRONIQUE EVOLUTIVE (P.C.E.)

(INFLUENCE DE LA CORTICOTHERAPIE)

THESE

présentée

à l'Université Scientifique et Médicale de Grenoble

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Mademoiselle ANGUELOFF Marie Claude
née à Chambéry (73)

Soutenue publiquement le 8 Janvier 1973 devant

M. le Professeur : G. CABANEL Président du Jury

MM. les Professeurs : J. GROULADE

D. MOLLARD

M. le Docteur : F. JACQUELINE

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE
DE GRENOBLE
MEDECINE ET PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI

ANNEE 1973 N° D'ORDRE

SIDEREMIE ET SIGNES INFLAMMATOIRES AU COURS DE LA POLYARTHRITE CHRONIQUE EVOLUTIVE (P.C.E.)

(INFLUENCE DE LA CORTICOTHERAPIE)

THESE

présentée
à l'Université Scientifique et Médicale de Grenoble
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE
par

Mademoiselle ANGUELOFF Marie Claude
née à Chambéry (73)

Soutenue publiquement le 8 Janvier 1973 devant

M. le Professeur : G. CABANEL Président du Jury
MM. les Professeurs : J. GROULADE
D. HOLLARD

M. le Docteur : F. JACQUELINE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA MERE

Sa vie fut un exemple de courage, de dévouement et de simplicité.

Que ce premier travail soit dédié à sa mémoire et qu'il soit le témoignage de ma tendre affection.

A MON PERE

Par sa bienveillance, sa tendre affection et ses grandes connaissances scientifiques et médicales, il a su m'encourager dans cette voie.

Qu'il trouve ici la récompense de ses nombreux efforts et le témoignage de mon affectueuse admiration.

A MA SOEUR

A MES FRERES

A CATHY

Qu'ils soient ici remerciés de leur patience et de leur précieuse collaboration.

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

Bien affectueusement.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur Le Professeur G. CABANEL

Professeur de Clinique Rhumatologique et Hydrologique.

Nous avons été sensibles à l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous le prions de bien vouloir trouver ici l'expression de nos vifs remerciements et de notre respectueuse gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur J. GROULADE
Maître de conférences Agrégé de biochimie médicale
Chef du Service de Biochimie A.

Nous avons apprécié l'accueil qu'il nous a toujours réservé. Il nous a guidé de ses conseils et nous a consacré une grande partie de son temps pour la réalisation de ce travail.

Qu'il soit remercié de son extrême gentillesse et de l'honneur qu'il nous fait par sa présence dans ce jury.

Monsieur le Docteur D. HOLLARD

Maître de Conférences Agrégé d'Hématologie
Chef du Service d'Hématologie.

Il a bien voulu nous honorer de sa présence dans notre jury de thèse.

Qu'il trouve ici avec nos remerciements le témoignage de notre sincère gratitude.

Monsieur le Docteur JACQUELINE

Médecin de l'Hôpital des Rhumatisants d'AIX-LES-BAINS.

En nous confiant ce travail, il nous a donné une marque d'estime à laquelle nous avons été particulièrement sensibles.

Nous le remercions de sa collaboration ainsi que des conseils qu'il nous a donnés au cours de la réalisation de ce travail.

C'est un grand plaisir qu'il nous a fait en acceptant de juger notre thèse. Qu'il soit assuré de nos sincères remerciements.

Monsieur le Docteur X. PHELIP

Maître de Conférences Agrégé de Rhumatologie.

Il nous a guidé au cours de l'élaboration de ce travail.

Qu'il en soit très vivement remercié.

Monsieur le Docteur R.P. ROMIEUX

Chef du Service de Médecine,
Hôpital d'AIX-LES-BAINS.

Nous nous souviendrons de l'accueil chaleureux qu'il nous a réservé dans son service. Nous avons eu la chance de bénéficier de son enseignement et de tirer le plus grand profit de son expérience médicale.

Nous sommes heureux de pouvoir lui exprimer nos remerciements et notre respectueux dévouement.

Aux Médecins de l'Hôpital des Rhumatisants d'AIX-LES-BAINS.

Docteur J. FRANCON

Docteur B. GRABER

Docteur ROZIER.

Nous les remercions bien sincèrement.

Nos Remerciements vont à

Monsieur le Docteur EYQUEM A.
de l'Institut Pasteur de Paris.

Madame C. GROULADE
du Laboratoire de Biochimie Médicale.

Madame GIMENEZ.

Monsieur LABERGERIE.

Nous tenons également à remercier

La Société Médicale d'AIX-LES-BAINS qui a mis à notre disposition son importante bibliothèque.

L'ensemble du Personnel Infirmier de l'Hôpital "REINE-HORTENSE" pour sa précieuse collaboration.

- I N T R O D U C T I O N -

L'anémie de la polyarthrite Chronique Evolutive (P.C.E.) est connue depuis longtemps. En 1940, BRUZZONE et MASSIMELLO constatent une diminution de la sidérémie chez les malades atteints de cette affection chronique. Ensuite de nombreux auteurs étudient cette anémie et mettent en évidence l'existence d'une relation entre l'abaissement du fer sérique, l'importance de l'anémie et l'activité de la maladie. Plus tard les méthodes d'investigation au fer radio-actif permettent de déterminer les troubles du métabolisme du fer responsables de cette anémie. Néanmoins, l'interprétation de ces perturbations est encore le sujet de nombreuses discussions.

Le sort du fer dans l'organisme du sujet normal fera l'objet de la première partie de notre étude. La deuxième partie sera consacrée à la présentation de nos travaux personnels. Nous suivrons l'évolution de la sidérémie et des signes inflammatoires cliniques et biologiques chez neuf malades atteints de P.C.E. et soumis à une corticothérapie par voie parentérale, pendant leur hospitalisation de 3 semaines dans le service du Docteur F. JACQUELINE à l'hôpital des rhumatisants "REINE-HORTENSE" à AIX-LES-BAINS. Cette étude a pu être réalisée grâce à la collaboration du Professeur GROULADE et de Madame GROULADE qui ont effectué les examens biochimiques, et du Docteur ANGUELOFF B. à qui nous devons les examens hématologiques. A l'aide de méthodes statistiques, nous interpréterons les résultats obtenus avant et sous corticothérapie. Dans les deux dernières parties nous confronterons nos résultats à ceux recueillis dans la littérature et nous essayerons de dégager les mécanismes pouvant expliquer l'abaissement de la sidérémie et l'installation de l'anémie observée au cours de la P.C.E.

CHAPITRE I

LE FER DANS L'ORGANISME.

A) REPARTITION DU FER DANS L'ORGANISME.

Le fer est le métal le plus répandu dans l'organisme bien que sa quantité totale soit minime : 4 à 5 g .
Il existe sous deux formes :

- Le fer héminique c'est à dire lié à une porphyrine qui représente le groupement prosthétique des chromoprotéides.
- Le fer non héminique c'est à dire non lié à une porphyrine.

1. FER HEMINIQUE.

a. Fer hémoglobinique :

Le fer est l'élément essentiel de l'hémoglobine. Celle-ci comporte une partie protéique, la globine qui est liée à un pigment porphyrique : l'hème. Une molécule d'hémoglobine comprend quatre groupements hèmes contenant chacun un atome de fer. Ceci explique que cette protéine en soit très riche : environ 70 % du fer total de l'organisme se trouve dans l'hémoglobine.

b. Fer de la myoglobine :

La myoglobine, pigment respiratoire du muscle contient beaucoup moins de fer : 3,3 % du fer corporel.

c. Fer du tissu fonctionnel :

Le fer du tissu fonctionnel est un constituant indispensable à toute cellule vivante puisqu'il est l'atome actif des groupements prosthétiques des divers enzymes respiratoires cellulaires : cytochromes, catalases, peroxydases. Sa quantité est très faible soit 0,19 % de la totalité.

Le fer héminique n'est pas mobilisable puisqu'il est intégré dans les molécules de ces diverses protéines.

2. FER NON HEMINIQUE.

a. Fer sérique :

Le fer sérique ne constitue qu'une infime partie de la quantité totale, soit 0,07 %. Il est lié à une protéine de transport : la transferrine ou sidérophiline qui se trouve également dans d'autres liquides biologiques : la lymphe, le liquide céphalo-rachidien et les autres sérosités (dont le liquide synovial) où elle véhicule le fer.

b. Fer de réserve :

Le fer de réserve existe sous deux formes : la ferritine et l'hémosidérine soit 16,4 % du fer total.

c. Fer non héminique musculaire :

Le fer non héminique musculaire représente une proportion assez importante du fer total (10 %) ; néanmoins, il est très mal connu.

B) ABSORPTION ALIMENTAIRE DU FER.

1. BESOINS EN FER.

Ils sont conditionnés par les pertes de fer.

L'excrétion de ce métal est extrèmement faible : 0,50 à 1 mg/jour. La plus grande partie est éliminée par les selles. La teneur de la bile en est très faible : 2 mg/l et par conséquent le foie ne semble pas avoir de fonction excrétrice. Plus importante est l'élimination du fer par l'intestin (environ 0,30 à 0,50 mg/jour). Elle résulte en grande partie de la desquamation des cellules épithéliales muqueuses.

L'élimination urinaire est minime : 100 microgrammes environ et sa plus grande partie provient d'hématurie microscopique et de la desquamation des cellules épithéliales tubulaires et vésicales.

Le fer est également excrété dans la sueur, mais à des taux variables selon le climat (en moyenne 200 microgrammes/jour pour des sujets vivant dans les pays tempérés). La quantité excrétée par la sueur est réduite chez les sujets sidéropéniques.

A ces pertes on doit ajouter chez la femme les pertes :

- menstruelles qui s'élèvent à 60 mg par mois
- au cours de la grossesse : 2,5 mg par jour
- pendant l'allaitement : 1 mg par jour.

Les besoins en fer sont fonction de la quantité excrétée et par conséquent varient avec le sexe, l'âge, l'état de gestation.

Le besoin quotidien pour un homme moyen est compris entre 0,50 et 1 mg alors que l'alimentation apporte en moyenne 15 mg par jour.

Par conséquent, malgré un rendement très mauvais (10 % de l'absorption), les besoins sont largement couverts par l'apport alimentaire.

2. METHODES D'EXPLORATION DE L'ABSORPTION.

a. Méthodes chimiques :

La méthode des bilans est une méthode ancienne pratiquement abandonnée actuellement. Elle consiste à donner une quantité connue de fer et à le doser dans les fécès. La différence des deux valeurs trouvées indique la quantité de fer absorbé.

L'hypersidérémie provoquée, introduite par THOENES et ASCHAFFENBURG est encore appliquée. Cette épreuve rappelle celle de l'hyperglycémie provoquée : on dose le fer sérique avant l'ingestion d'une certaine quantité de fer puis le dosage est répété deux, quatre, six heures après. Cette méthode présente de gros inconvénients. Elle ne mesure pas seulement l'absorption du fer mais encore son utilisation car elle ne tient pas compte de sa vitesse de disparition hors du plasma. D'autre part, elle ne se réalise pas dans des conditions physiologiques car elle nécessite l'ingestion de doses élevées de sulfate ferreux.

b. Les méthodes isotopiques au fer radio-actif :

Actuellement ce sont les méthodes les plus utilisées. Elles permettent de se placer dans des conditions plus physiologiques soit en utilisant des doses traceuses, soit en utilisant des aliments marqués tels que l'hémoglobine animale marquée au fer radio-actif.

Il existe quatre méthodes permettant d'explorer l'absorption.

- La méthode des bilans qui consiste à faire ingérer une quantité connue de fer radio-actif, puis à mesurer la radioactivité totale de l'ensemble des selles. La différence des deux chiffres indique la quantité de fer absorbé.

- Une deuxième méthode plus simple, décrite par NAJEAN, évite le recueil complet des selles. Avec le fer marqué on donne du Baryum radio-actif qui n'est pas absorbable. La variation des rapports d'activité fer/baryum de l'ingestat et de quelques échantillons de selles mesure le pourcentage de fer absorbé.

- Une troisième technique, celle de FINCH, consiste à utiliser deux isotopes différents : le fer 59 administré per os et le fer 55 par voie intraveineuse. On mesure les quantités respectives des isotopes dans le sang circulant après 10 jours, ce qui permet de mesurer le pourcentage d'utilisation du fer 55 injecté et celui du fer 59 ingéré. La différence entre les deux indique la quantité non absorbée. Cette méthode a contre elle la difficulté technique de mesurer ces deux isotopes indépendamment.

- La quatrième technique, la plus précise mais la plus coûteuse, mesure la radio-activité totale du corps 10 jours après l'ingestion de radio-fer, c'est-à-dire lorsque l'activité non absorbée est supposée avoir disparu. La radio-activité mesurée représente celle qui a été absorbée.

3. FACTEURS DE L'ABSORPTION.

a. Formes chimiques du fer :

LINTZEL, MOORE et HAHN ont montré que le fer était beaucoup mieux absorbé lorsqu'il se présentait sous forme réduite c'est-à-dire à l'état de sel ferreux. La quantité de fer bivalent résorbée est de 1,5 à 15 fois supérieure à celle du fer trivalent. Elle n'est pas proportionnelle à la dose ingérée et lorsque celle-ci est croissante le pourcentage d'absorption diminue : par exemple, pour une dose ingérée de 0,5 à 1,5 mg, 90 % sont absorbés ; pour 5 mg, 10 % seulement.

L'absorption est variable suivant les aliments : le fer provenant de la viande ou de l'hémoglobine est mieux absorbé que celui des oeufs ou des végétaux (MOORE et DUBACH 1951).

b. Facteurs diététiques :

Certains facteurs diététiques peuvent favoriser l'absorption du fer : l'acide ascorbique (MOURIQUAND, 1958 a) ; par contre, d'autres facteurs par exemple : les phosphates et les phytates, l'inhibent (SHARPE et Coll, 1950).

c. Rôle des sécrétions digestives :

L'acide chlorhydrique gastrique intervient dans l'ionisation et la réduction du fer alimentaire et facilite ainsi son absorption. La sécrétion pancréatique au contraire, l'inhiberait. CALLENDER S. 1964 a montré que la diminution de cette sécrétion entraînait une augmentation de l'absorption alors que l'ingestion de pancréatine avec un sel ferreux la diminuait. Mais ce rôle de la sécrétion pancréatique a été contreversé par les travaux de BALCERZAK et Coll, 1967.

4. MECANISMES ET REGULATION DE L'ABSORPTION.

L'absorption du fer se fait dans presque tout le tube digestif, au-delà de l'estomac. Elle est maximale au niveau de la muqueuse duodénale. Le mécanisme de cette pénétration et sa régulation n'est pas encore élucidé et on peut retenir trois théories.

a. Théorie de HAHN et GRANICK :

Les ions ferreux pénètrent dans la cellule intestinale muqueuse et stimulent la sécrétion d'une protéine : l'apoferritine à laquelle ils vont se combiner pour donner la ferritine, transporteur intracellulaire du fer ferreux qui sera libéré dans la circulation lorsque le taux de fer sérique baisse. L'absorption a donc une régulation directe et elle est limitée par la quantité d'apoferritine.

Cette théorie a été très critiquée et actuellement elle n'est plus retenue.

b. Théorie du bloc muqueux de CROSBY :

Une partie du fer absorbé par la cellule muqueuse traverse rapidement celle-ci pour venir se fixer dans le torrent circulatoire sur la transferrine plasmatique. L'autre partie, intracellulaire, est fixée sous forme de ferritine.

Pour CROSBY (1963) la régulation de l'absorption se fait dans la cellule muqueuse elle-même. En effet, la résorption intestinale du fer diminue lorsque les réserves de l'organisme sont importantes, et elle augmente parallèlement à la vitesse de l'érythropoïèse. Lorsque l'absorption est élevée, il n'y a que peu ou pas de ferritine dans la muqueuse intestinale et le fer est rapidement délivré au plasma. Au contraire, lorsque l'absorption est faible parce que les réserves sont importantes, le fer s'accumule dans les cellules muqueuses sous forme de ferritine et il est alors perdu pour l'organisme car il est éliminé avec la desquamation cellulaire. La cellule intestinale peut donc prévenir et empêcher l'absorption de ce métal lorsque celui-ci est trop abondant. Mais par quel mécanisme ?

Le taux du fer plasmatique et le pourcentage de saturation de la transferrine peuvent modifier l'absorption. Une augmentation du fer plasmatique entraîne une dépression de l'absorption, mais seulement 24 heures après.

Pour CONRAD et Coll, (1964) les cellules épithéliales en formation dans les cryptes de Lieberkühn possèdent une certaine quantité de fer qui est le reflet de la teneur de ce métal dans l'organisme. La quantité incorporée dans ces cellules règle le passage du fer alimentaire lorsque celles-ci arrivent au sommet de la villosité. Cette constatation

explique le décalage observé entre la teneur en fer dans l'organisme et la modification de l'absorption.

NAJEAN (1964) adopte cette théorie et suggère que la cellule muqueuse joue également un rôle dans la régulation de l'excrétion. Dans les cas de surcharges ferriques, la transferrine saturée, cède le fer à la protéine réceptrice de la muqueuse intestinale et l'importante desquamation cellulaire débarrasse ainsi l'organisme du métal en excès.

c. Théorie de MOURIQUAND :

Elle repose sur une étude morphologique et histologique de la villosité du cobaye. Le fer est observé à la fois dans les cellules épithéliales et dans l'axe conjonctif de la villosité.

c-1. Fer intra-épithélial.

Le fer intra-épithélial prend deux aspects, morphologiquement et peut-être chimiquement différents :

- des granulations qui seraient de l'hémosidérine.
- de fines poussières qui seraient de la ferritine.

Ces granulations sont exclusivement localisées dans la région sous apicale et sont en rapport étroit avec le chondriome qui serait responsable de leur transformation en poussière. Les granulations sont beaucoup plus abondantes dans les premières heures qui suivent l'ingestion du métal et, par conséquent, elles représentent une forme de fer mobilisé.

De ces observations, MOURIQUAND (1960) déduit que le fer présent dans la lumière duodénale passe dans l'épithélium et, parvenu au pôle apical de la cellule sous forme d'hémosidérine se retrouve au pôle basal sous forme de ferritine.

c-2. Fer de l'axe conjonctif.

Le fer de l'axe conjonctif est surtout localisé dans les cellules histiocytaires du sommet de la villosité. Ces cellules sont en rapport étroit avec le réseau capillaire. Avant de pénétrer dans le sang, le fer fait étape dans l'histiocyte qui est capable de s'en surcharger pour le libérer ensuite progressivement. Cette cellule a donc un rôle important non seulement dans la régulation de l'absorption mais aussi dans l'excrétion du métal. En effet, l'histiocyte peut migrer à travers l'épithélium vers la lumière digestive où il est éliminé. En cas de surcharge ferrique ce pouvoir est exalté et par cette "chasse histiocytaire", une partie du fer excédent peut-être éliminé par un processus actif qui s'ajoute à son excrétion passive par la desquamation des cellules épithéliales.

Il est difficile de faire un choix entre ces théories. La première est très discutée et pratiquement abandonnée alors que les deux autres semblent plus satisfaisantes, mais celles-ci reposent sur des observations faites chez l'animal et il n'est pas certain qu'elles s'appliquent à l'homme.

C) TRANSPORT DU FER.

Qu'il soit absorbé par les cellules épithéliales directement, ou par l'intermédiaire des histiocytes, le fer pénètre dans les capillaires sanguins où il sera transporté par une protéine : la TRANSFERRINE.

1. LA TRANSFERRINE.

Dans les conditions normales, à l'exception de petites quantités liées sous forme d'hémoglobine à l'haptoglobine et à l'hémopexine, tout le fer circulant dans le plasma est lié à une globuline : la TRANSFERRINE.

Découverte par SCHADE et CAROLINE en 1946, la transferrine ou sidérophiline est une glycoprotéine de poids moléculaire 90 000 qui fixe deux atomes de fer par molécule. En 1957 SMITHIES, grâce aux techniques de séparation électro-phorétique, découvre qu'elle migre dans la région des globulines bêta 1 et il isole trois variétés : les transferrines B,C,D. Plus tard on a reconnu plus de 15 mutants génétiques de la transferrine, mais la raison de ces variations reste obscure. Cette glycoprotéine est synthétisée dans le foie et sa période (demi-vie) est de 8 à 10 jours.

a. Propriétés de la transferrine :

La propriété essentielle de la transferrine est de chélater le fer, c'est-à-dire de fixer ce métal à l'état ferrique pour former avec lui un complexe soluble, non ionisé. Cette protéine est capable de lier spécifiquement d'autres métaux : le cobalt, le manganèse, le cuivre. Néanmoins, c'est avec le fer que la stabilité du complexe obtenu est la plus grande. De plus, la chélation de la transferrine avec ce métal, entraîne une modification de la molécule qui est alors plus stable et plus résistante aux divers agents de dénaturation. (FEENEY et ALLISON, 1969).

b. Rôle biologique de la transferrine :

On a beaucoup insisté sur son rôle de transporteur, mais il ne faut pas oublier deux autres fonctions très importantes dues à sa propriété de chélateur. La transferrine possède un pouvoir bactériostatique vis-à-vis de certains micro-organismes ; d'autre part elle est capable de déplacer le fer lorsque celui-ci est trop abondant et risque d'être toxique.

b-1. Pouvoir bactériostatique de la transferrine.

Grâce à ses propriétés chélatrices, la transferrine peut fixer et rendre ainsi inutilisable le métal indispensable à la croissance de certaines bactéries. On a montré qu'elle inhibait le développement de différents micro-organismes : germes Gram +, Gram -, mycobactéries et mycètes (SCHADE, 1963 ; CAROLINE et Coll, 1964).

b-2. Transport du fer.

La transferrine se trouve dans le plasma humain à une concentration de 2 à 3,5 g/l. Chaque gramme de transferrine fixe 1,25 mg de fer.

On peut déterminer la capacité totale de fixation ou T.I.B.C. (Total Iron Binding Capacity) pour les Anglo-Saxons. Elle est approximativement de 2 à 4 mg par litre de plasma. Dans les conditions normales, la transferrine est donc saturée au tiers seulement.

La quantité de fer qu'il faut ajouter au plasma pour obtenir une saturation complète correspond à la capacité latente de fixation ou U.I.B.C. (Unsaturated Iron Binding Capacity). La saturation est donnée en rapportant la valeur du fer plasmatique à la T.I.B.C., elle est comprise entre 30 et 40 % soit approximativement 35 %.

b-3. Transfert du métal.

Ajouté en excès à du plasma, le fer ionisé entraîne chez l'animal d'importantes réactions toxiques. La transferrine qui est normalement saturée à 35 % va alors augmenter son coefficient de saturation en fixant le fer qu'elle déplace et dont elle permet l'accumulation par exemple dans le foie. Elle joue ainsi un rôle de "détoxiquant" en essayant de maintenir la sidérémie constante.

2. LA SIDEREMIE.

a. Valeurs moyennes normales :

La plupart des auteurs ont eu beaucoup de difficultés à définir les limites normales de la sidérémie. DREYFUS et SCHAPIRA (1958) considèrent des chiffres moyens pour l'homme de 1,35 $\pm$ 0,55 mg par litre ; GAJDOS (1967), de 1,32 $\pm$ 0,60 mg par litre (il faut préciser que leurs taux sont donnés avec deux écarts-types). CARAWAY (1963) propose des valeurs extrêmes de 0,65 et 1,50 mg par litre. RAMSAY (1958) enfin considérant les travaux de plusieurs auteurs signale que les valeurs normales sont comprises entre 0,60 et 2 mg par litre.

Comment expliquer l'amplitude de tels écarts ?

b. Variations physiologiques :

La sidérémie varie avec l'âge : de 2 mg par litre à la naissance, elle baisse jusqu'à 0,60 mg au cours de la première année, pour s'élever ensuite progressivement et atteindre à la puberté le même chiffre que chez l'adulte normal.

Un autre facteur de variation : le sexe. Tout le monde est d'accord pour considérer que la sidérémie est inférieure de 10 à 15 % chez la femme.

Le taux de fer sérique varie beaucoup en fonction du nycthémère. En effet chez un même individu, la sidérémie est à son maximum le matin vers 8 heures, alors qu'elle s'abaisse pour passer par un minimum le soir entre 18 et 21 heures. Ces écarts peuvent être importants : 0,30 à 0,40 mg. Le rôle du sommeil est considérable : chez les sujets travaillant la nuit, les variations sont inversées. L'alimentation et l'exercice physique ne modifient pas la sidérémie.

A côté de ces variations, RAMSAY (1958) signale l'existence chez le sujet sain de fluctuations fortuites qui élargiraient encore l'intervalle des valeurs normales. L'auteur insiste cependant sur le fait que, dans des conditions pathologiques, ces variations fortuites ne seraient pas aussi importantes et avant de rapporter leurs causes au hasard, il faudrait les rechercher dans un trouble du métabolisme.

Ces importantes variations individuelles permettent d'expliquer pourquoi, indépendamment des techniques, on ne peut considérer un chiffre de fer sérique comme anormal, que hors de limites assez vastes.

D) STOCKAGE ET UTILISATION DU FER.

Dans les circonstances normales, le fer marqué, lié à la transferrine se rend directement dans la moelle osseuse où 70 à 90 % sont utilisés pour la synthèse de l'hémoglobine par les précurseurs érythroïdes. Le reste est stocké dans certains organes de réserve où il se trouve entreposé momentanément, avant d'être restitué au plasma qui l'acheminera à nouveau vers la moelle, selon les besoins.

1. STOCKAGE DU FER.

Les réserves de fer chez l'homme normal se situent aux environs de 1 g sous forme de ferritine ou d'hémosidérine.

a. Formes de réserves :

Forme normale de stockage, la ferritine renferme entre 20 et 24 % de fer. Elle est constituée de micelles d'hydroxyde de phosphate de fer qui sont disposées dans les mailles d'un réseau protéique : l'apoferritine. Histologiquement elle est mise en évidence dans les cellules par la

coloration de Perls au bleu de Prusse. La ferritine se distingue de l'hémosidérine au point de vue physique par sa solubilité dans l'eau. La composition de l'hémosidérine par contre, est moins bien définie. Pour STURGEON et SHODEN (1964) elle résulterait d'une transformation de la ferritine qui, lorsqu'elle est très abondante se concentrerait en amas. Après dénaturation de l'apoferritine, des micelles ferriques s'assembleraient pour former l'hémosidérine.

b. Lieu de stockage :

Le fer en excès se trouve emmagasiné sous ces deux formes dans le système réticulo-endothélial du foie, de la rate et de la moelle osseuse.

Le foie joue un rôle fondamental dans le métabolisme de ce métal car il reçoit à la fois le fer provenant du catabolisme de l'hémoglobine et celui provenant de l'absorption. Cet organe renferme la majorité du fer de réserve soit : 200 à 500 mg. Par contre, la rate en contient environ 10 fois moins.

Quant aux réserves médullaires, elles sont difficiles à déterminer : on les estime à 300 mg chez l'homme, 200 mg chez la femme. Le fer en excès se trouve accumulé dans les cellules réticulaires qui sont prêtes à le libérer aux érythroblastes voisins qui l'utiliseront pour la synthèse de l'hémoglobine.

2. UTILISATION DU FER.

Comment le fer entre-t-il dans les cellules de la lignée rouge ?

Il existe deux modes de pénétration : l'un se fait à partir du fer lié à la transferrine, l'autre par passage direct du fer de la cellule réticulaire à l'érythroblaste.

a. Pénétration dans la cellule rouge du fer lié à la transferrine :

Parmi les précurseurs des globules rouges, l'érythroblaste basophile est le plus avide alors que le réticulocyte est le dernier élément qui puisse accepter le fer. Ce pouvoir devient d'autant plus faible que l'âge moyen de la cellule augmente : l'hématie mûre est incapable de prendre du fer.

D'après KATZ et JANDL (1964) il existe sur la membrane cellulaire de l'érythroblaste des centaines de sites récepteurs où adhèrent les molécules de transferrine. Au bout d'une minute, le fer se détache de la protéine et est incorporé dans la cellule. Ce passage nécessite un certain apport d'énergie et dépend des conditions de pH, de température et même de teneur en oxygène. Pour ces mêmes auteurs le taux de saturation de la transferrine plasmatique a un rôle régulateur : lorsque ce taux est faible,

l'entrée du fer est réduite ; lorsqu'il est supérieur à 80 %, elle s'élève. Il existe une compétition entre la transferrine et la membrane globulaire en ce qui concerne leur avidité pour ce métal.

b. Passage direct du fer de la cellule réticulaire à l'érythroblaste :

Etudiant la moëlle osseuse au microscope électronique, BESSIS (1958, 1959) décrit un phénomène proche de la pinocytose : la "Rhophéocytose". Des amas d'érythroblastes entourent une ou deux cellules réticulaires contenant des granules de fer. Ces cellules "nourricières" envoient de fins prolongements cytoplasmiques qui entrent en contact étroit avec l'érythroblaste et libèrent à sa surface des macromolécules de ferritine. La zone d'adhérence s'invagine et les particules de fer sont alors incluses dans une vacuole. La ferritine est ensuite libérée dans le cytoplasme lorsque ces vacuoles disparaissent.

Ce phénomène de rhophéocytose est difficilement chiffrable et on ignore son importance par rapport à la voie de la transferrine. D'autre part, il n'existe pas de preuve directe que ce métal, ainsi transféré, soit disponible pour la synthèse de l'hème.

Quoi qu'il en soit, dès que le fer a passé la membrane de l'érythroblaste, il est irrémédiablement enlevé au milieu ambiant et il est utilisé pour la synthèse de l'hémoglobine.

Des études isotopiques ont montré qu'il existe un certain retard à cette synthèse : la fixation cellulaire du fer n'est pas immédiatement suivie de son utilisation pour l'hémoglobinopoïèse. Pour NAJEAN (1964) il y aurait deux voies d'utilisation :

- une voie rapide qui ne demande que quelques minutes.
- une voie lente qui emploie un fer mis en réserve dans l'érythroblaste.

Ceci nous amène à étudier le métabolisme du fer sous une forme non plus statique, mais dynamique.

E) CINETIQUE DU FER. COMPARTIMENTS METABOLIQUES.

Nous avons vu que le fer absorbé par les cellules intestinales est pris en charge par la transferrine qui le livre aux érythroblastes pour l'hémoglobinopoïèse : ce sont les mouvements du fer exogène. Après 120 jours de vie normale, le globule rouge est détruit et le fer libéré de l'hème s'accumule dans les cellules réticulo-endothéliales des organes hémolysants. De là, il est restitué au secteur plasmatique pour être à nouveau utilisé. Ces étapes représentent les mouvements du fer endogène.

L'échange de ce fer avec le plasma d'une part, les cellules rouges utilisatrices et les organes de réserve d'autre part, est important pour la régulation du métabolisme.

L'étude de ces mouvements est très complexe et a pu être menée grâce à l'emploi de méthodes isotopiques.

1. EPREUVE PAR LE RADIO-FER.

Cette épreuve consiste à injecter du fer marqué lié à la transferrine. On peut ainsi mesurer :

- la décroissance de la radio-activité plasmatique.
- l'incorporation globulaire du fer en étudiant l'apparition de la radio-activité dans les globules rouges circulants nés des érythroblastes qui ont capté l'isotope.
- la radio-activité au niveau des organes : foie, rate, moelle osseuse.

a. Mesure de la décroissance de la radio-activité plasmatique :

Du Fe 59 est incubé pendant 20 minutes dans le plasma qui provient soit du sujet lui-même, soit d'un sujet normal isogroupe. Le plasma ainsi marqué est injecté par voie intra-veineuse. On mesure ensuite la radio-activité d'échantillons prélevés toutes les 10 minutes et ceci pendant plusieurs heures. On peut alors établir la courbe de décroissance de la radio-activité plasmatique. Cette courbe est une exponentielle et prend un aspect rectiligne lorsqu'on utilise des coordonnées semi-logarithmiques mais ceci pendant les premières heures seulement. En effet, lorsqu'on poursuit les mesures plus longtemps, la courbe s'infléchit et une étude mathématique permet de la décomposer en plusieurs exponentielles : 2 ou même 3.

Sur la première courbe obtenue on peut déterminer la période plasmatique c'est-à-dire le temps requis pour que la radio-activité atteigne la moitié de la valeur de départ. Cette période est normalement de 60 à 120 minutes. Lorsque le volume plasmatique et la sidérémie sont connus on peut déduire le Renouvellement du Fer Plasmatique : P.I.T.R. (Plasma Iron Turn-over Rate).

$$\text{P.I.T.R. mg/j} = \frac{0{,}693}{T} \times \text{mg Fe/ml Plasma} \times \text{vol.plasm ; (ml)} \times 24$$

La valeur normale du turn-over est comprise entre 25 et 40 mg/j. Une épuration élevée, c'est-à-dire, une courte période avec un taux normal de fer sérique donne une P.I.T.R. élevée : ceci se voit dans l'anémie hémolytique.

b. Détermination du pourcentage d'incorporation globulaire :

Le pourcentage est déterminé à partir de la radio-activité totale injectée, du volume sanguin circulant et de la radio-activité des échantillons de sang prélevés les jours suivants. On établit ainsi pour chacun des points expérimentaux le pourcentage de fer circulant. La courbe obtenue atteint un plateau entre le 10e et 14e jour pour une radio-activité de 75 à 85 % de la dose totale injectée.

La vitesse d'incorporation est mesurée par le temps nécessaire pour atteindre la moitié du maximum. Elle est normalement de 3 jours.

c. Mesure de l'activité au niveau des organes :

On apprécie la radio-activité médullaire par comptage externe au niveau d'un os érythropoïètique : le sacrum qui est le plus souvent choisi. Celle-ci est maximum en 24 heures puis diminue progressivement pour être nulle vers le 14e jour. On peut aussi mesurer la radio-activité du foie et de la rate.

2. COMPARTIMENTS METABOLIQUES DU FER.

Cette épreuve au Fe 59 et en particulier l'étude de la courbe de décroissance plasmatique ont permis de schématiser les différents compartiments métaboliques et les échanges qui se font entre eux. Plusieurs modèles ont été proposés.

a. Schéma de HUFF :

Il propose un schéma simple, à deux compartiments seulement : le fer plasmatique et le fer du système érythropoïétique. Le fer quitte le plasma de façon définitive, vers un seul compartiment. Ce schéma est actuellement abandonné car HUFF n'avait considéré qu'une seule courbe exponentielle, or nous avons vu que la courbe de décroissance plasmatique était multiexponentielle.

En fait, il existe une disparition immédiate et rapide du fer hors du plasma ce qui correspond à la première exponentielle de pente élevée. Il y a également apport au plasma de fer extra-plasmatique : ce qui correspond aux deux autres exponentielles à pente plus faible. Ceci met en évidence l'existence de compartiments capables de fixer le fer à partir du plasma et capables de lui en restituer une fraction.

Par ailleurs, l'étude de l'incorporation globulaire du fer montre qu'il existe un certain retard. En effet, le proérythroblaste met environ 5 jours pour donner un réticulocyte alors que l'incorporation du

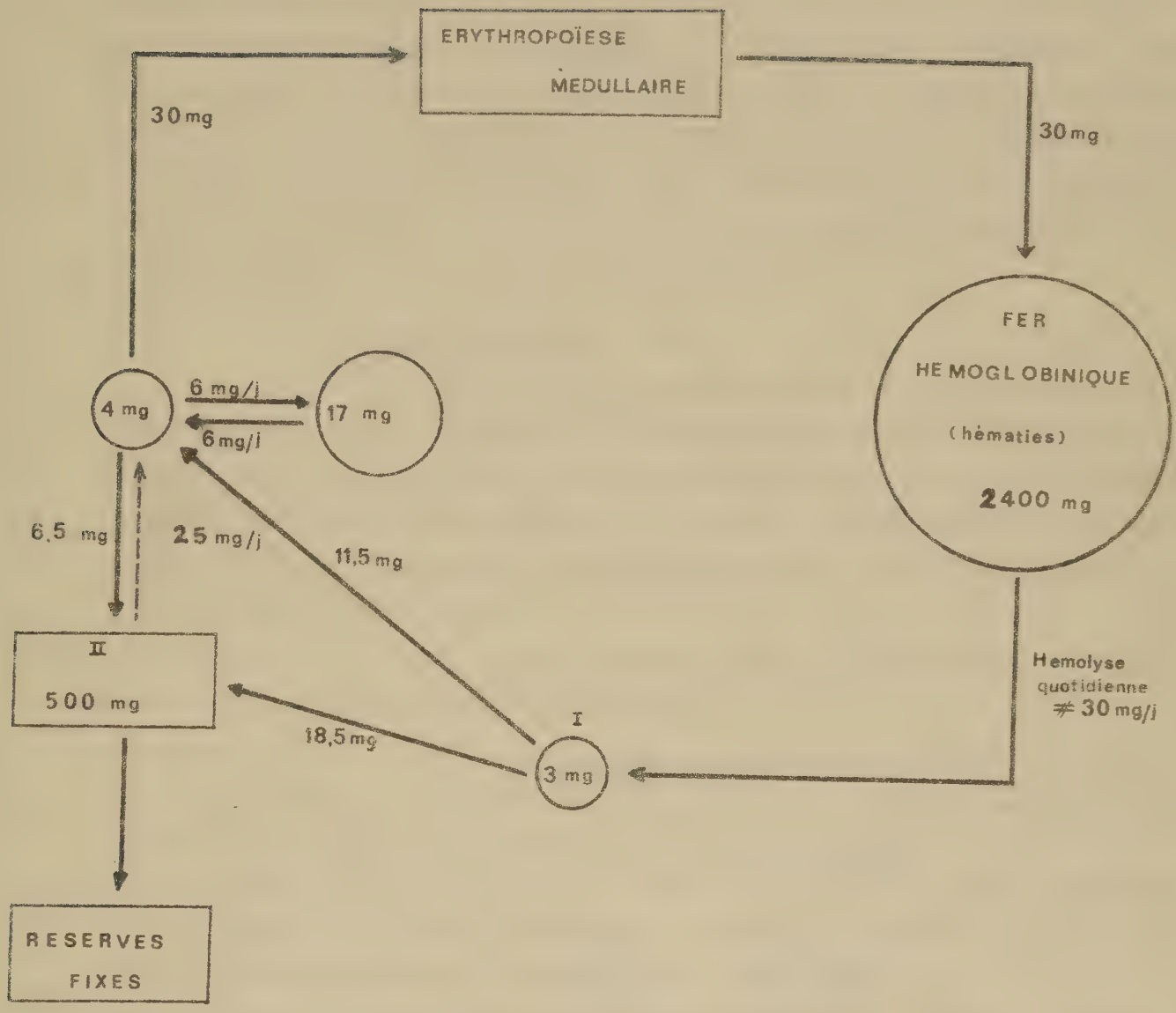


Figure n°1: METABOLISME DU FER CHEZ LE SUJET NORMAL

(d'après NAJEAN, 1972)

Fe 59 dans les hématies n'est maximum que vers le 15e jour. On s'est donc tourné vers d'autres schémas.

b. Schéma de POLLYCOVE :

Le fer quitte le plasma pour un compartiment intermédiaire érythroblastique de là, une partie est restituée au plasma, l'autre est utilisée rapidement pour la synthèse de l'hémoglobine. (POLLYCOVE, 1964). Mais il n'y a pas de parallélisme entre le volume de ce compartiment intermédiaire et le taux de l'érythroblastose médullaire. De plus, ce modèle ne tient pas compte du fait que le fer peut se fixer dans d'autres organes comme le foie, la rate, et peut être remis en circulation, pour regagner ensuite la moelle où il sera utilisé pour l'érythropoïèse.

c. Schéma de NAJEAN : (fig 1.)

Le fer gagne directement soit l'érythroblaste, soit les cellules réticulo-endothéliales qui se trouvent disséminées dans tout l'organisme : foie, rate et moelle. Le fer érythroblastique est rapidement utilisé pour la synthèse de l'hémoglobine alors que les cellules réticulaires, incapables de l'employer, peuvent le libérer de nouveau au plasma. Ce système de régulation comporte donc :

- Un mouvement direct et irréversible du fer vers le lieu d'utilisation pour l'hémoglobinopoïèse.

- Un mouvement réversible qui permettra de régulariser en permanence les variations de la sidérémie par des échanges entre le plasma et ce compartiment intermédiaire : le pool labile.

Pour ce qui est du fer de réserve, il existe aussi un pool labile échangeable avec le plasma : il aurait pour support chimique la ferritine, alors que le fer de stockage proprement dit serait de l'hémosidérine.

Des échanges continus s'opèrent entre ces compartiments labiles et le fer plasmatique (NAJEAN, 1964).

Ainsi, le métabolisme du fer comprend plusieurs étapes :

- Une étape digestive au cours de laquelle il est absorbé.

- Une étape plasmatique qui assure son transport dans les différents territoires.

- Une étape médullaire où il est soit utilisé pour l'hémoglobinopoïèse soit stocké.

Il suffit que l'une d'entre elles soit perturbée pour que l'équilibre soit rompu.

CHAPITRE II

ETUDES PERSONNELLES.

A) TECHNIQUES.

1. TEST DE SEDIMENTATION GLOBULAIRE.

La sédimentation globulaire est déterminée selon la méthode de WESTERGREEN. Nous prenons pour valeur normale le chiffre de 6 mm à la première heure.

2. EXAMENS HEMATOLOGIQUES.

a. Méthodes :

Pour les examens hématologiques nous utilisons du sang veineux prélevé sur Anticlot ; les éléments figurés sont comptés avec la cellule hématimètre de THOMA, après dilution avec le dispositif UNOPETTE.

Nous déterminons l'hématocrite par centrifugation du sang dans un tube à hématocrite de WINTROBE, à 6000 tours par minute pendant 15 minutes.

La formule leucocytaire est établie sur 200 éléments après coloration au MAY-GRUNWALD-GIEMSA.

Les réticulocytes sont mis en évidence par la coloration vitale au bleu de crésyl brillant. Leur taux est évalué pour 1000 érythrocytes.

b. Critères de qualité :

Dix examens successifs sont pratiqués (Dr. ANGUELOFF B., communication personnelle) chez le même sujet ce qui permet d'apprécier la reproductibilité des résultats.

TABLEAU I : REPRODUCTIBILITE DES EXAMENS HEMATOLOGIQUES.

	m	s	C.V.
Globules rouges	3,44	0,245	7,12 %
Hématocrite	33,8	0,422	1,24 %
Hémoglobine	11,25	0,204	1,81 %

m : moyenne - s : écart-type - C.V. : coefficient de variation.

c. Valeurs normales :

Pour valeurs moyennes normales chez la femme nous avons pris les chiffres suivants :

Globules rouges : 4,5 ± 0,5 millions/mm3
Hémoglobine : 14 ± 2 g %
Hématocrite : 43 ± 5 %
Polynucléaires neutrophiles en nombre absolu : 5000 par mm3.

3. SIDEREMIE.

a. Méthode de dosage :

Le fer sérique est dosé par colorimétrie avec les réactifs BIOTROL d'après la technique décrite par CARAWAY (1963), un peu modifiée.

On libère le fer lié à la transferrine par une solution d'acide chlorhydrique, et on le réduit par l'acide thioglycolique. Les protéines sont précipitées par l'acide trichloracétique et sont éliminées par centrifugation.

Le surnageant contenant l'ion ferreux est mis en présence de la T.P.T.Z. (Tripyridyl 2-4-6 triazine) et d'une solution d'acétate d'ammonium qui ajuste le pH entre 4 et 5. L'ion ferreux, avec la T.P.T.Z. donne un complexe bleu violet dont l'intensité, proportionnelle à la concentration en fer est mesurée par photométrie à une longeur d'onde de 595 nm.

Tous les dosages sont faits sur le sérum du sang prélevé par ponction veineuse sur des sujets à jeûn, le matin, à la même heure.

b. Critères de qualité :

Neuf dosages pratiqués sur le même sérum permettent de définir l'écart-type et ainsi d'apprécier la reproductibilité de la mesure. Nous obtenons le résultat suivant :

Fer = 0,80 mg par litre ± 0,04

Le coefficient de variation est de 5 %.

c. Valeur normale :

Il est très difficile de donner une valeur normale de la sidérémie car, comme nous l'avons vu, le fer sérique est soumis à d'importantes fluctuations. FISHER et PRICE (1964) avec la méthode colorimétrique à la tripyridyl triazine proposent une moyenne normale de 1,203 ± 0,225 mg par litre chez l'homme. Nous utiliserons la même technique de dosage et nous prendrons ce chiffre pour référence en tenant compte cependant du fait que chez la femme le taux du fer sérique est abaissé de 15 % par rapport à celui de l'homme.

4. DOSAGES IMMUNOCHIMIQUES.

a. Méthodes :

MANCINI et Coll (1964) proposent en 1963 un dosage immunologique des protéines par diffusion radiale simple :

- L'anticorps spécifique de la protéine à doser est réparti également dans la gélose.

- L'antigène à tester est déposé dans un réservoir à partir duquel il diffuse. Lorsque la concentration de l'antigène est équivalente à celle de l'anticorps, un cercle de précipitation se forme : c'est la diffusion simple.

- La surface délimitée par le précipité est proportionnelle à la concentration de l'antigène.

Tout le matériel commercialement disponible est basé sur ce principe. Les résultats utilisés dans ce travail sont obtenus avec les plaques BEHRING.

L'haptoglobine et la transferrine sont dosées avec les Partigen correspondants. Les sérums sont dilués au 1/5. Après 48 heures de diffusion, deux lavages successifs dans des bains de Na Cl à 9 g par litre éliminent les protéines non précipitées. Une solution aqueuse acétique de Vert de LISSAMINE (90/10/1) colore pendant dix minutes le précipité. Une solution aqueuse acétique 90/10 élimine l'excès de colorant. Le diamètre du cercle est mesuré avec le lecteur HYLAND.

Le calcul des concentrations est fait à l'aide d'un graphique sur papier millimétré. On porte en ordonnées le carré des diamètres, en abscisses, les concentrations des étalons et on trace la droite. Le graphique permet d'exprimer chaque fraction en g/l. Les valeurs ne peuvent être calculées que par interpolation. Si elles dépassent la valeur supérieure de la gamme, un nouveau dosage est fait avec une dilution convenable.

La détermination de l'haptoglobine pose un problème particulier lié à l'existence de ses trois phénotypes. Si l'on veut connaître sa vraie valeur, il faut multiplier le taux obtenu par un coefficient : 0,6 pour les groupes Hp 1-1 ; 1,3 pour les groupes Hp 2-1 ; 1,5 pour les groupes Hp 2-2.

Dans ce travail nous nous sommes servis des résultats divers, les comparaisons statistiques sont faites par paires pour chaque malade : seule la variation relative intervient.

b. Critères de qualité :

Dix déterminations faites pour chaque dosage immunochimique ont donné les résultats suivants.

TABLEAU II : REPRODUCTIBILITE DES DOSAGES IMMUNOCHIMIQUES.

	m	s	C.V.
IgG	10,48	1,47	14,02
IgA	2,55	0,16	6,27
IgM	1,31	0,15	11,45
Haptoglobine	2,01	0,1	4,97
Transferrine	2,51	0,21	8,36

m : moyenne
s : écart-type
C.V. : coefficient de variation.

c. Valeurs normales :

- Les immunoglobulines.

Le taux des immunoglobulines (Ig) varie avec le sexe. Cette variation apparaît déjà dans la thèse de TIZZANI (1955) et dans les travaux de GROULADE et Coll, (1956) ; les gamma globulines, séparées électrophorétiquement sur papier, sont plus élevées chez la femme que chez l'homme.

Entre 25 et 29 ans : hommes : 19,6 ± 2,2
femmes : 20,2 ± 2,9

Entre 40 et 49 ans : hommes : 20,1 ± 2,3
femmes : 20,6 ± 2,7

Entre 50 et 59 ans : hommes : 20,9 ± 2,2
femmes : 21,6 ± 3,4

En 1970 KALFF trouve les IgM plus élevées chez la femme et il relate les résultats publiés entre 1965 et 1970 : ceux-ci ne montrent des différences significatives entre les deux sexes, que pour les IgM. Les taux d'IgA et IgG, dans une population d'adultes, augmentent avec l'âge, alors que ceux des IgM sont inchangés.

Nous prenons pour référence les valeurs normales données par SELIGMAN et MESHAKA (1967).

IgG = 11,7 g/l ± 2,7
IgA = 2,2 g/l ± 0,8
IgM = 1,2 g/l ± 0,5

- L'haptoglobine et la transferrine.

Nous empruntons à Madame DENIS (1969) les valeurs moyennes normales qu'elles a obtenues avec la méthode de MANCINI et Coll.(1964) chez 24 sujets choisis entre 49 et 60 ans. Ces valeurs très voisines de celles citées par SCHWICK (1968) sont les suivantes :

Haptoglobine : 1,2 g/l ± 0,8
Transferrine : 3,2 g/l ± 0,5

5. METHODES STATISTIQUES.

a. Comparaison entre les malades avant corticothérapie et des populations en bonne santé :

Pour chaque série de dosages nous comparons la moyenne des valeurs trouvées chez nos malades avec la moyenne d'une population en bonne santé. Nous utilisons pour ce calcul le test "t" de Student, applicable à de petits échantillons (inférieurs à 30) en supposant qu'il s'agit de distributions normales.

La variable t de Student est donnée par la formule suivante (SCHWARTZ, 1963 p 156) :

$$t = \frac{m_2 - m_1}{s_1 / \sqrt{n}}$$

m_2 est la moyenne observée sur n cas, comparée à la valeur moyenne m_1 des sujets sains, s_1 désigne l'écart-type estimé sur l'échantillon.

La table de t donne le degré de signification de la différence pour un degré de liberté égal à (n-1) : la différence est significative si la probabilité P de l'hypothèse contraire est inférieure à 0,05.

b. Comparaison entre les malades avant corticothérapie et sous corticothérapie :

Pour chaque malade 15 jours séparent les prélèvements retenus. Ces 2 séries sont appariées puisqu'il s'agit des mêmes sujets. Par conséquent, on utilise les méthodes statistiques des couples appliquées à de petits échantillons : on forme pour chaque paire la différence des deux mesures, et on compare à zéro la moyenne algébrique des différences, par le rapport suivant (SCHWARTZ 1963 p. 161) :

$$t = \frac{m_4 - o}{s_2/\sqrt{n}} = \frac{m_4}{s_2/\sqrt{n}}$$ où m_4 et s_2 désignent la moyenne et l'écart-type estimés sur l'échantillon des n différences.

Pour déterminer le degré de signification on se rapporte comme précédemment à la table de t. (FISHER et YATES, 1957).

6. REPRESENTATION GRAPHIQUE.

Les résultats biologiques obtenus chez nos neuf malades au cours de la période d'observation, sont représentés graphiquement sur échelle semi-logarithmique. L'intensité des douleurs (————) et des gonflements synoviaux (-------) est chiffrée de la façon suivante :

0 : douleurs ou gonflements quasi-nuls ou extrêmement discrets*

\+ : douleurs ou gonflements modérés

\+ + : douleurs ou gonflements intenses

+++ : douleurs ou gonflements très intenses.

* Il est en effet, très difficile de savoir si le gonflement synovial chez une malade donnée a complètement disparu. Il en est de même pour la douleur qui est un symptôme subjectif : l'amélioration est telle que la malade a l'impression de ne plus souffrir, mais pour des raisons de présentation nous avons classé ces cas à manifestations très discrètes, dans la catégorie nulle.

A la droite des courbes les traits verticaux représentent les valeurs normales avec leurs écarts-types pour les immunoglobulines, l'haptoglobine, et la transferrine. Les flèches indiquent les injections d'acétate de paraméthasone.

La légende des abréviations utilisées est la suivante :

G.R. = nombre de globules rouges par mm3 (échelle 10^{-5})

Hb = hémoglobine en g %

Ht = hématocrite en %

Ret. = nombre absolu de réticulocytes par mm3 (échelle 10^{-3})

P.N. = nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (échelle 10^{-2})

Fe = fer en mg par litre (échelle 10)

VS. = vitesse de sédimentation globulaire en mm à la première heure

Hapto= Haptoglobine en g par litre

IgG = Immunoglobulines G en g par litre

IgA = Immunoglobulines A en g par litre

IgM = Immunoglobulines M en g par litre

Tf = Transferrine en g par litre (échelle 10).

B) PRESENTATION DES MALADES.

Neuf malades adultes (âges extrêmes 29 et 60 ans), de sexe féminin, sont suivies pendant leur séjour de trois semaines à l'hôpital des Rhumatisants "Reine Hortense" à AIX-LES-BAINS (Savoie) où elles subissent un traitement thermal.

Toutes sont atteintes de P.C.E. typique, suivant les critères de l'American Rheumatism Association (1959).

La réaction de Waaler Rose est positive chez 5 malades et celle au latex chez 3 seulement.* Nous conservons les cas où la sérologie est négative car le tableau clinique et radiologique est caractéristique de la maladie. Par ailleurs, nous ne répèterons pas les examens pendant la période d'observation, car des travaux antérieurs ont montré qu'une corticothérapie intense pendant 3 semaines ne modifie pas ces réactions sérologiques.

Nous évaluons les signes inflammatoires cliniques (douleurs et gonflements synoviaux) en les classant en 4 catégories : très intenses, intenses, modérés, nuls. Nous tenons compte également de l'activité fonctionnelle (normale, subnormale, réduite).

Les malades sont soumises à des injections intra-musculaires répétées de 40 mg d'acétate de paraméthasone. L'intervalle de temps entre 2 injections est variable, car nous avons tenu compte de l'importance et de la persistance de l'amélioration clinique.

Des prélèvements sanguins successifs (32 prélèvements pour les 9 patientes) permettent d'étudier l'évolution des signes biologiques pendant les 3 semaines d'observation.

*Les réactions d'agglutination sont effectuées à l'Institut Pasteur de Paris (Dr. EYQUEM A.). Les facteurs rhumatoïdes ont été décelés par la réaction d'agglutination des globules rouges humains "O" sensibilisés par un immunsérum de lapin (JACQUELINE et Coll, 1957 ; PODLIACHOUK et Coll, 1958). On considère que la réaction est positive pour un titre agglutinant supérieur à 16.

Les facteurs anti-globuliniques ont été décelés par réaction au latex (technique de l'Institut Pasteur : EYQUEM et Coll, 1959). On considère que la réaction est positive pour un titre agglutinant supérieur a 10.

1. OBSERVATION N° 1.

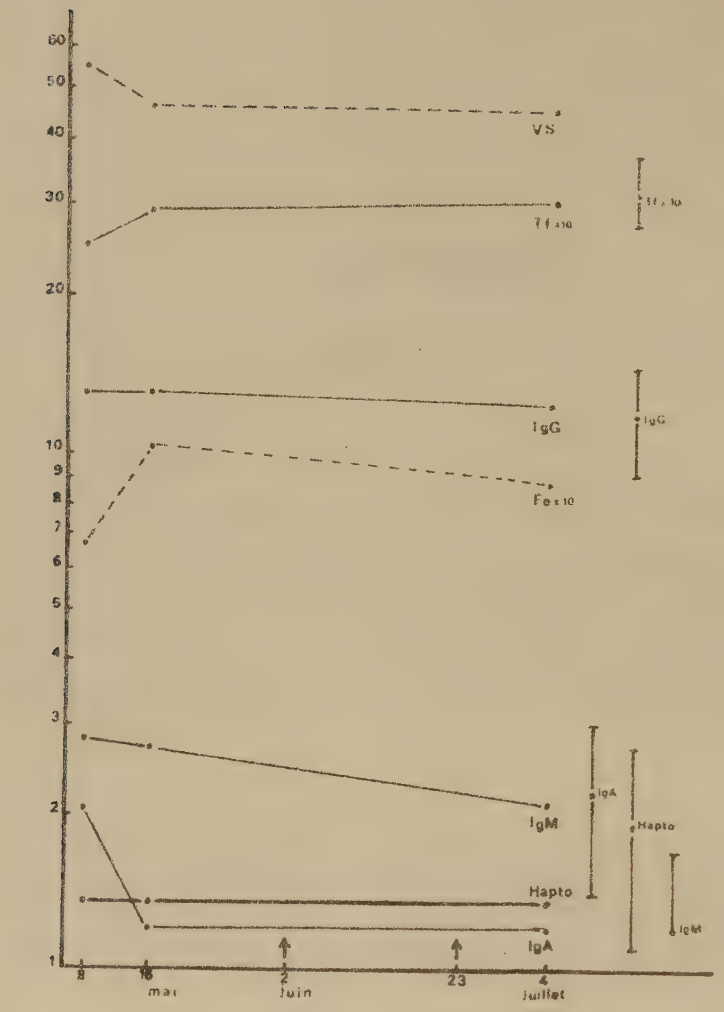
a. Clinique :

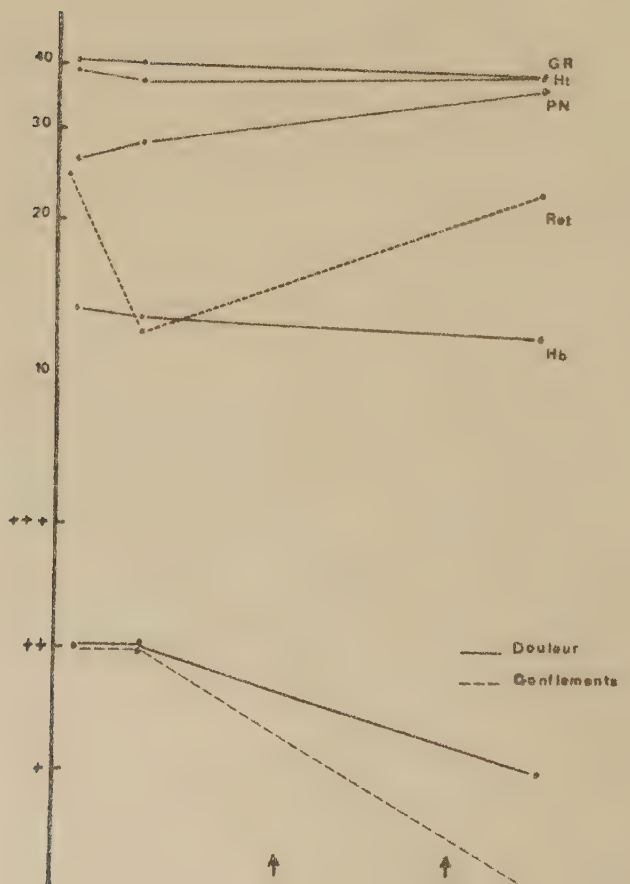
Mme M.... (dossier F.J. 6796), âgée de 52 ans souffre depuis un an environ d'une polyarthrite modérée, mais présentant des poussées inflammatoires. Le 8 mai 1972, les douleurs sont vives et le gonflement synovial intéresse de nombreuses articulations. Pendant 8 jours d'observation, la malade n'absorbe que de l'aspirine, et l'examen clinique du 16 mai est analogue au précédent.

Les 2 et 23 juin, Mme M.... reçoit une injection intra-musculaire d'acétate de paraméthasone. Au dernier examen clinique, c'est-à-dire le 4 juillet, les gonflements synoviaux sont pratiquement nuls ; les douleurs, néanmoins, persistent mais elles sont moins vives.

OBSERVATION N°1

BIOLOGIE CLINIQUE





b. Biologie :

b-1. Avant l'institution de la corticothérapie.

Le nombre de globules rouges, le taux d'hémoglobine et la concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne sont normaux et restent stables. Par contre, on observe une discrète chute du nombre de réticulocytes qui traduit peut être une défaillance médullaire passagère.

Le nombre de polynucléaires neutrophiles augmente légèrement mais reste inférieur aux valeurs normales.

La sidérémie diminuée au cours du premier prélèvement augmente franchement en l'absence de traitement. Le taux de transferrine évolue dans le même sens.

La sédimentation globulaire, accélérée a tendance à diminuer.

L'haptoglobine à la limite inférieure de la normale est inchangée.

Les immunoglobulines G restent normales, les IgM, restent élevées. Par contre, le taux des IgA, décroît de façon importante.

b-2. Au cours de la corticothérapie.

Le nombre de globules rouges et le taux d'hémoglobine ont tendance à diminuer de même que la concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne qui reste cependant dans des limites normales. L'hématocrite est pratiquement inchangé. Le nombre de réticulocytes augmente et se rapproche de la valeur trouvée au premier examen.

Les polynucléaires neutrophiles continuent à augmenter pour atteindre une valeur normale.

Le fer sérique reste dans un intervalle normal, la transferrine augmente encore très discrètement.

La sédimentation globulaire est identique malgré une nette amélioration des signes cliniques. Les immunoglobulines G restent comprises dans un intervalle normal, les IgM, sont moins augmentées.

Le taux des IgA, subnormal, reste inchangé.

Cette observation est la seule où nous ayons pu suivre la malade pendant 8 jours avant l'institution de la corticothérapie. Nous constatons que, malgré le même degré de signes évolutifs cliniques, la sédimentation globulaire est moins accélérée.

TABLEAU III - OBSERVATION N° 1.

DATES	8-5-72	16-5-72	4-7-72
Globules Rouges	4 120 000	4 040 000	3 800 000
Hémoglobine g %	13,5	13	12
Hématocrite %	39	37	38
C.C.H.M. %	35	35	32
Réticulocytes/mm3	24 720	12 120	22 800
Polynucléaires Neutrophiles/mm3	2 576	2 808	3 584
Fer mg/l	0,67	1,02	0,87
Transferrine g/l	2,50	2,90	3
Sédimentation globulaire mm	55	46	45
Haptoglobine g/l	1,35	1,35	1,35
IgG g/l	13	13	12,4
IgA g/l	2,05	1,2	1,2
IgM g/l	2,82	2,7	2,1

2. OBSERVATION N° 2.

a. Clinique :

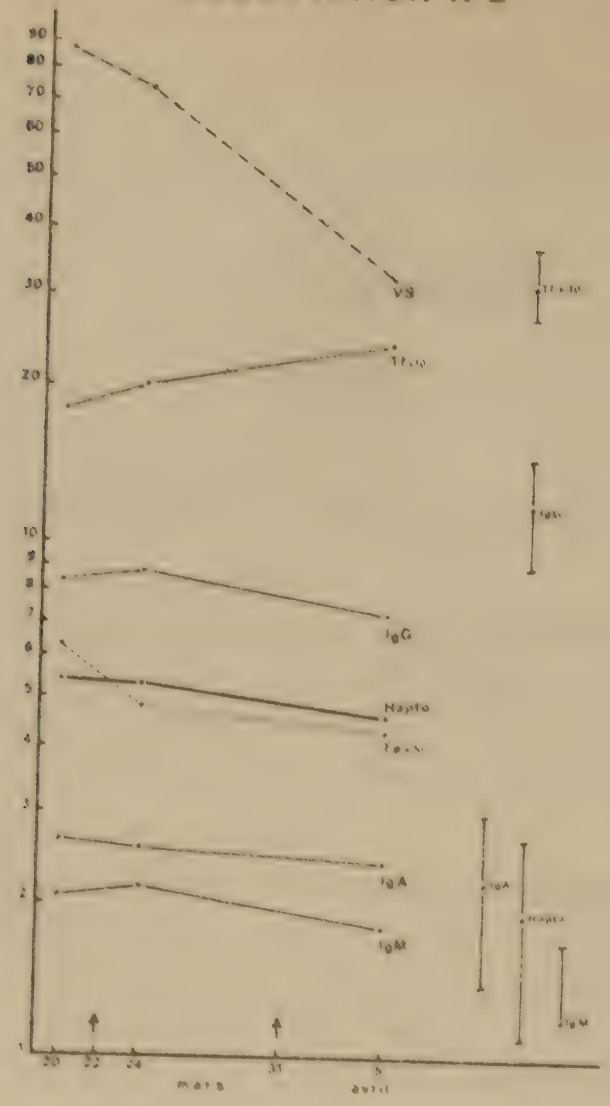
Mme M.... (dossier RH 15 252) est atteinte d'une polyarthrite sévère qui évolue depuis l'âge de 35 ans environ.

Le 20 mars 1972, les douleurs sont très vives et le gonflement synovial, intense, intéresse de nombreuses articulations. Du fait de l'importance des signes inflammatoires, l'activité fonctionnelle de cette malade est très réduite : elle ne peut plus s'habiller et la marche est très pénible.

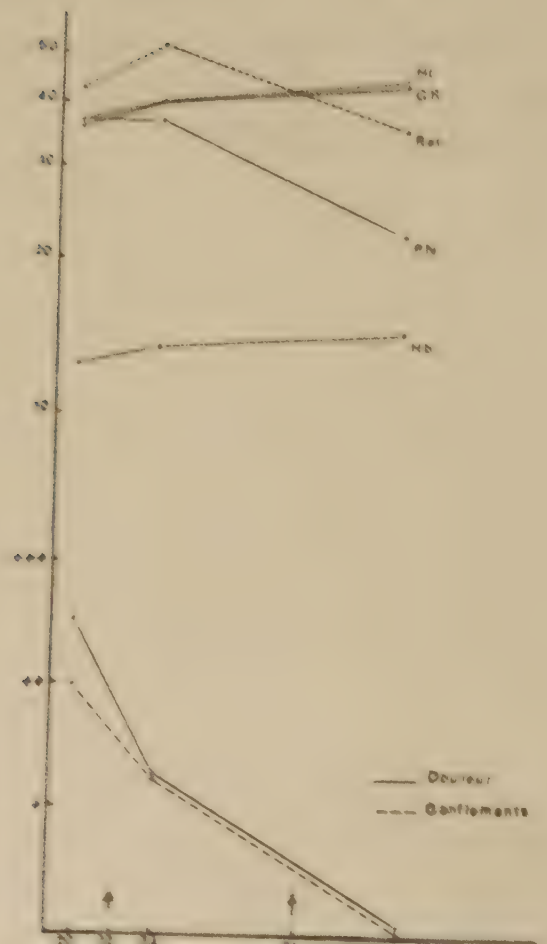
Les 22 et 31 mars Mme M.... reçoit une injection intra-musculaire d'acétate de paraméthasone. Deux jours après la première injection, c'est-à-dire le 24 mars, il apparaît une amélioration nette des douleurs et des gonflements synoviaux. Cette amélioration s'accentue encore après la deuxième injection, et, lors du dernier examen clinique et biologique, le 5 avril, les symptômes inflammatoires cliniques sont nuls ; l'état de fatigue générale est moins marqué. La malade peut maintenant s'habiller seule, ses déplacements sont beaucoup moins pénibles. Cette amélioration a été possible, car les lésions radiologiques sont très discrètes.

OBSERVATION N°2

BIOLOGIE



CLINIQUE



b. Biologie :

b-1. Examens hématologiques.

Le nombre de globules rouges ainsi que l'hématocrite sont diminués. Dès la première injection de corticoïde, ces deux valeurs atteignent progressivement les limites normales.

Le taux d'hémoglobine augmente régulièrement au cours du traitement.

La concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne est toujours normale.

Le nombre de réticulocytes après une augmentation au 2e prélèvement, diminue lorsque le nombre des hématies devient normal.

Le nombre de polynucléaires neutrophiles, dans les limites normales lors des deux premiers prélèvements, décroît après la deuxième injection de corticoïde.

La sédimentation globulaire est très accélérée au début de l'observation, elle décroît régulièrement, mais reste accélérée bien que les signes cliniques inflammatoires soient nuls.

b-2. Examens biochimiques.

Le fer sérique, relativement bas diminue encore au cours de la thérapeutique, alors que les signes inflammatoires cliniques s'améliorent franchement.

La transferrine, très basse avant le traitement, augmente sans cependant atteindre la valeur normale.

L'haptoglobine, très élevée, diminue très lentement.

Les immunoglobines : les IgG, franchement diminuées se maintiennent à un niveau bas,
les IgA varient peu et restent dans des limites normales,
les IgM, un peu augmentées ne diminuent qu'après la deuxième injection.

Chez cette malade, les signes articulaires inflammatoires, très aigüs, s'accompagnent d'une importante élévation des critères biologiques de l'inflammation. Sous corticothérapie, l'amélioration de l'état clinique, parallèle à celle des signes biologiques, est cependant plus marquée.

TABLEAU IV - OBSERVATION N° 2.

DATES	20-3-72	24-3-72	5-4-72
Globules rouges	3 580 000	4 000 000	4 500 000
Hémoglobine g %	12,5	13,5	14,5
Hématocrite %	37	40	44
C.C.H.M. %	34	34	33
Réticulocytes/mm3	42 960	52 000	36 000
Polynucléaires Neutrophiles/mm3	3 650	3 720	2 240
Fer mg/l	0,63	0,48	0,43
Transferrine g/l	1,80	2	2,40
Sédimentation Globulaire mm	87	73	32
Haptoglobine g/l	5,40	5,30	4,65
IgG g/l	8,40	8,80	7,30
IgA g/l	2,65	2,55	2,40
IgM g/l	2,05	2,15	1,80

3. OBSERVATION N° 3.

a. Clinique :

Mme S.... (dossier RH 13312), 29 ans souffre d'une polyarthrite sévère qui évolue depuis l'âge de 21 ans. L'atteinte articulaire est surtout marquée au niveau des genoux et des chevilles.

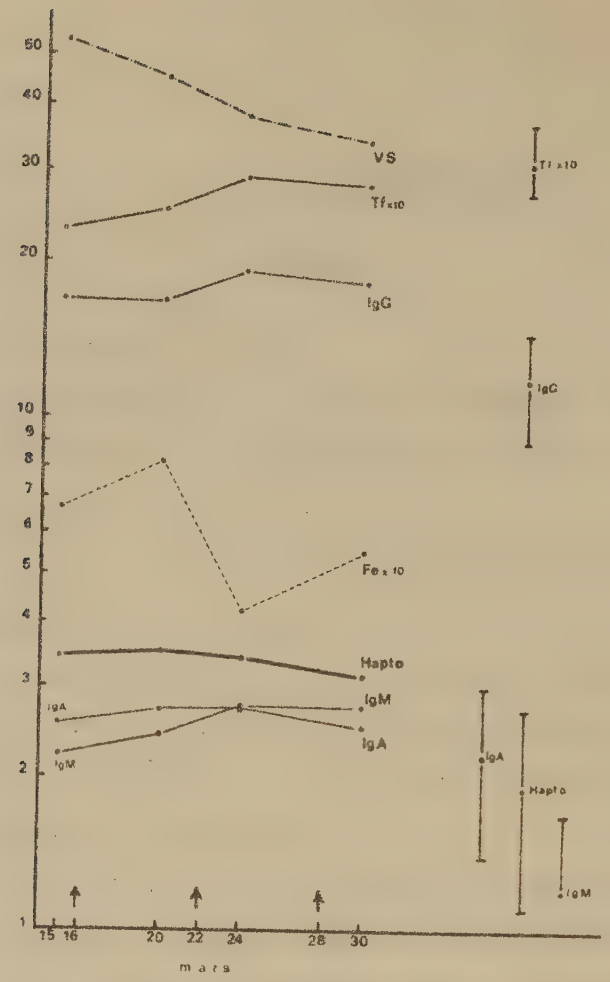
Le 15 mars 1972, les douleurs et les gonflements synoviaux sont intenses.

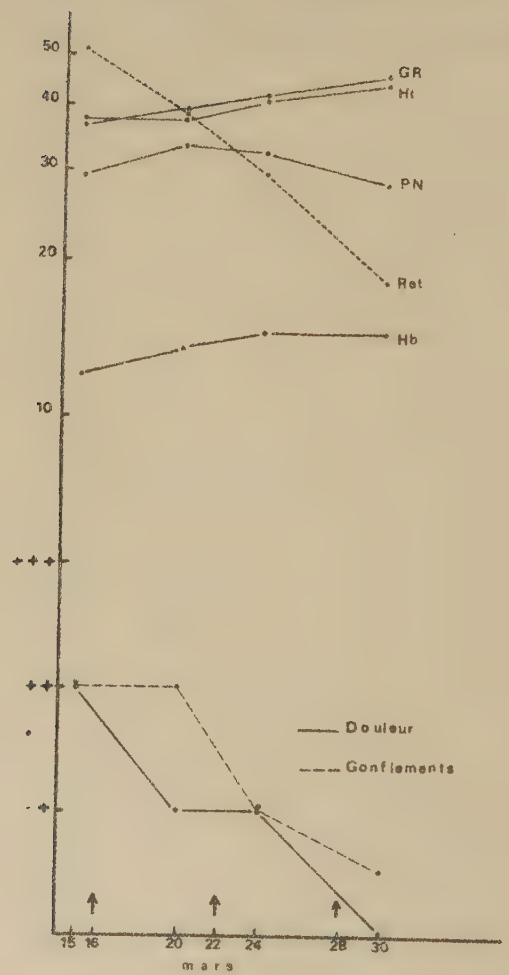
Les 16, 22 et 28 mars, la malade reçoit une injection intra-musculaire de corticoïde. Le 20 mars, quatre jours après la première injection, les douleurs deviennent moins intenses, mais le gonflement synovial n'est pas modifié.

Le 24 mars, l'amélioration s'accentue, le gonflement synovial diminue. Le 30 mars, date du dernier examen, Mme S.... ne souffre plus, le gonflement synovial est très modéré. L'activité fonctionnelle, réduite lors du premier examen est maintenant subnormale. Sous l'influence de la corticothérapie l'état de fatigue a régressé.

OBSERVATION N°3

BIOLOGIE





CLINIQUE

b. Biologie :

b-1. Examens hématologiques.

Le nombre de globules rouges est diminué. Dès la première injection de corticoïde , il augmente progressivement pour atteindre une valeur normale.

Le taux d'hémoglobine, subnormal au début de l'observation, suit la même évolution, de même que l'hématocrite.

La concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne est toujours normale.

Le nombre de réticulocytes diminue régulièrement. Cette diminution est le reflet de l'amélioration de l'anémie qui existait au début de l'étude.

Le nombre de polynucléaires neutrophiles est à la limite inférieure des valeurs normales. Ses variations au cours du traitement sont très discrètes.

La sédimentation globulaire, accélérée, diminue progressivement. Il existe un certain décalage entre l'évolution des signes cliniques qui régressent totalement et la sédimentation qui reste accélérée.

b-2. Examens biochimiques.

La sidérémie, relativement basse, malgré une légère augmentation après la première injection, reste basse.

Le taux de la transferrine évolue régulièrement sous l'influence du traitement et atteint la limite inférieure de la valeur normale.

Le taux d'haptoglobine, tend à décroître mais reste cependant supérieur à la valeur normale.

Les immunoglobulines :
- les IgG sont augmentées et continuent encore à augmenter pendant le traitement.
- les IgA sont comprises dans l'aire normale.
- le taux des IgM est élevé, et comme les IgG, continue à s'accroître pendant la corticothérapie.

Dans cette observation, la sédimentation globulaire est influencée par la corticothérapie, beaucoup plus rapidement que l'haptoglobine. Il faut noter également que les immunoglobulines tendent à augmenter encore au cours du traitement.

TABLEAU V - OBSERVATION N° 3.

DATES	15-3-72	20-3-72	24-3-72	30-3-72
Globules rouges	3 680 000	3 840 000	4 180 000	4 580 000
Hémoglobine g %	12	13,5	14,5	14,5
Hématocrite %	37	37	41	44
C.C.H.M. %	32	36	35	33
Réticulocytes/mm3	51 520	38 400	29 260	18 320
Polynucléaires Neutrophiles /mm3	2 876	3 360	3 248	2 808
Fer mg/l	0,67	0,82	0,42	0,55
Transferrine g/l	2,30	2,50	2,90	2,80
Sédimentation Globulaire mm	53	45	38	34
Haptoglobine g/l	3,45	3,50	3,40	3,15
IgG g/l	16,9	16,9	19,2	18,3
IgA g/l	2,55	2,70	2,70	2,50
IgM g/l	2,20	2,45	2,70	2,70

4. OBSERVATION N° 4.

a. Clinique :

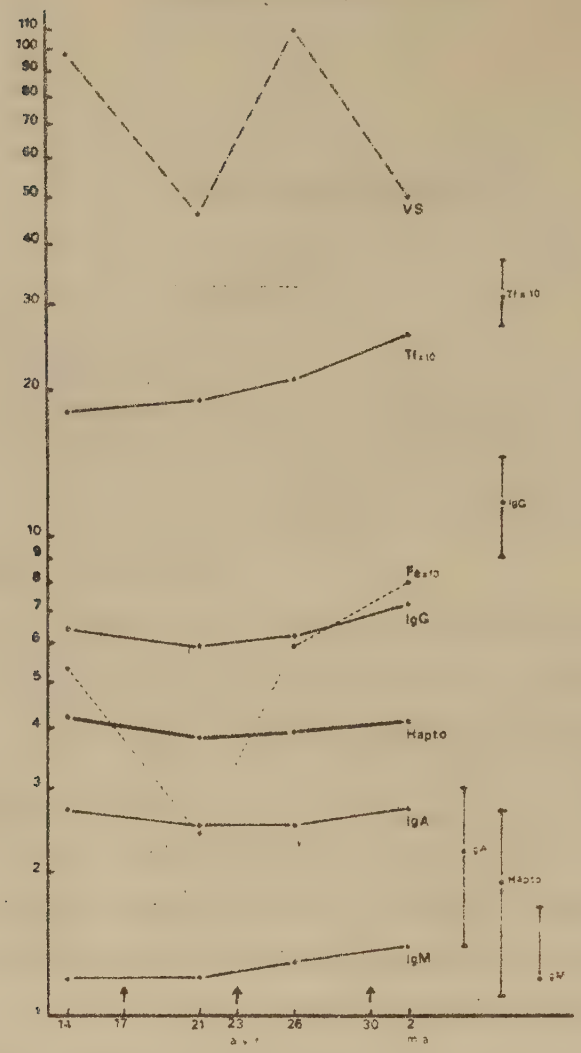
Mme V.... (dossier RH 416), 52 ans, souffre d'une polyarthrite très sévère depuis son début, à l'âge de 24 ans. Toutes les articulations sont atteintes, en particulier les hanches les épaules et le rachis cervical.

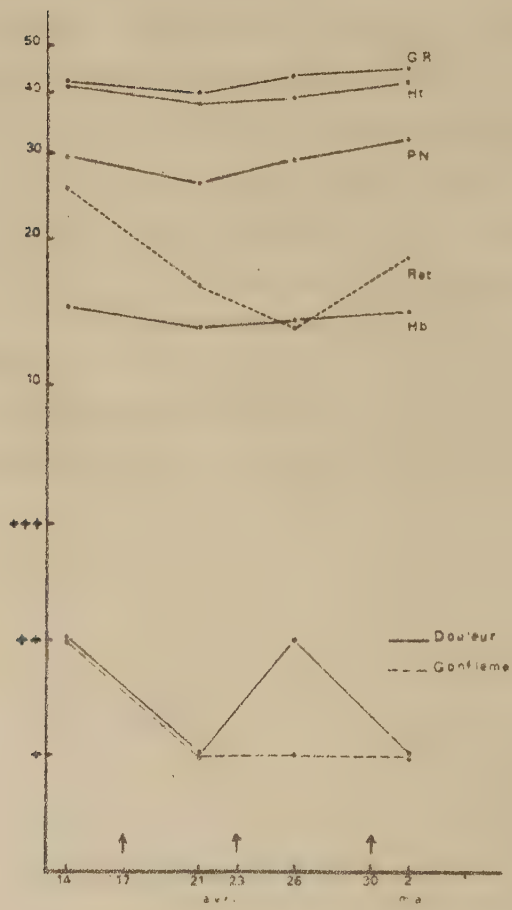
Le 14 avril 1972, les douleurs sont vives et le gonflement synovial est localisé aux mains, poignets et épaules. En raison non seulement de l'intensité des douleurs, mais aussi des raideurs très importantes des articulations des membres inférieurs, la malade se déplace très péniblement avec deux cannes béquilles. L'état de fatigue générale est très marqué. Malgré la prise quotidienne d'une importante quantité d'antalgiques et de 8 mg de méthylprednisolone, ces symptômes généraux et articulaires persistent. Pour cette raison, en plus de cette thérapeutique, nous instituons une corticothérapie par voie intra-musculaire.

Le 21 avril, c'est-à-dire quatre jours après la première injection d'acétate de paraméthasone, on observe une importante amélioration des douleurs et du gonflement synovial. Ce dernier reste modéré pendant toute la période d'observation. Le 26 avril, il apparaît une recrudescence des douleurs, mais elle n'est que passagère et le 2 mai, date du dernier examen, celles-ci deviennent très modérées. La corticothérapie par voie intra-musculaire a très peu modifié l'activité de cette malade qui présente des altérations radiologiques très importantes : destruction massive de certaines épiphyses, ankylose osseuse au niveau d'autres articulations. L'état de fatigue persiste malgré ces trois injections complémentaires de corticoïde.

OBSERVATION N°4

B I O L O G I E





C L I N I Q U E

b. Biologie :

b-1. Examens hématologiques .

Le nombre de globules rouges, le taux d'hémoglobine, l'hématocrite et la concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne sont normaux pendant toute la période d'observation. Le nombre de réticulocytes à la limite inférieure de la normale diminue au cours du traitement.

Le nombre de polynucléaires neutrophiles, subnormal a tendance à augmenter.

La sédimentation globulaire est très accélérée ; au cours de la corticothérapie son évolution est parallèle à celle de la douleur, mais une fois de plus on observe un décalage entre les signes cliniques inflammatoires qui deviennent modérés et la sédimentation qui reste très accélérée à la fin de la période d'étude.

b-2. Examens biochimiques.

La sidérémie, basse, diminue encore après la première injection de corticoïde, puis elle augmente progressivement pour atteindre une valeur proche de la normale.

La transferrine, très basse au début de notre étude augmente régulièrement pendant le traitement pour atteindre un taux presque normal.

L'haptoglobine se maintient à un taux très élevé.

Les immunoglobulines IgA et IgM sont normales pendant toute la durée d'observation, les IgG, par contre, très abaissées ont tendance à augmenter au dernier examen.

Chez cette malade, avant la corticothérapie, les signes cliniques sont intenses et s'accompagnent d'une sidérémie relativement basse, sans signe d'anémie. La sédimentation globulaire accélérée, et l'haptoglobine élevée sont les deux examens biologiques qui reflètent le mieux l'état inflammatoire. Seule la sédimentation est influencée par la corticothérapie, mais de façon moins spectaculaire que les symptômes cliniques. Le traitement agit également sur le taux de transferrine qui atteint une valeur normale.

TABLEAU VI - OBSERVATION N° 4.

DATES	14-4-72	21-4-72	26-4-72	2-5-72
Globules rouges	4 220 000	4 000 000	4 380 000	4 540 000
Hémoglobine g %	14,5	13	13,5	14
Hématocrite %	42	38	39	42
C.C.H.M. %	35	34	35	33
Réticulocytes /mm3	25 320	16 000	13 140	18 160
Polynucléaires Neutrophiles /mm3	2 958	2 600	2 912	3 248
Fer mg/l	0,53	0,24	0,59	0,80
Transferrine g/l	1,8	1,9	2,1	2,6
Sédimentation Globulaire mm	98	46	110	50
Haptoglobine g/l	4,2	3,8	3,9	4,1
IgG g/l	6,4	5,9	6,2	7,2
IgA g/l	2,7	2,5	2,5	2,7
IgM g/l	1,2	1,2	1,3	1,4

5. OBSERVATION N° 5.

a. Clinique :

Mme B.... (dossier RH 15 361), âgée de 49 ans est atteinte d'une polyarthrite sévère qui évolue environ depuis une quinzaine d'années. Les signes inflammatoires atteignent la plupart des articulations. La marche, chez cette malade, est très pénible en raison de déformations considérables des avant-pieds et d'un flessum du genou gauche.

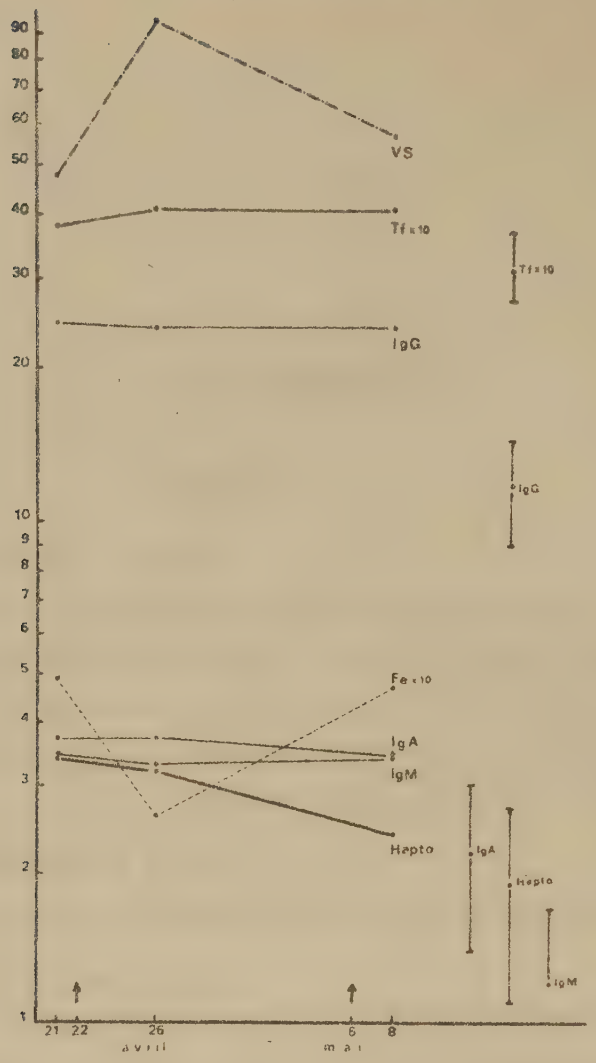
Avant l'institution de la corticothérapie, le 21 avril 1972, les douleurs et le gonflement synovial sont intenses.

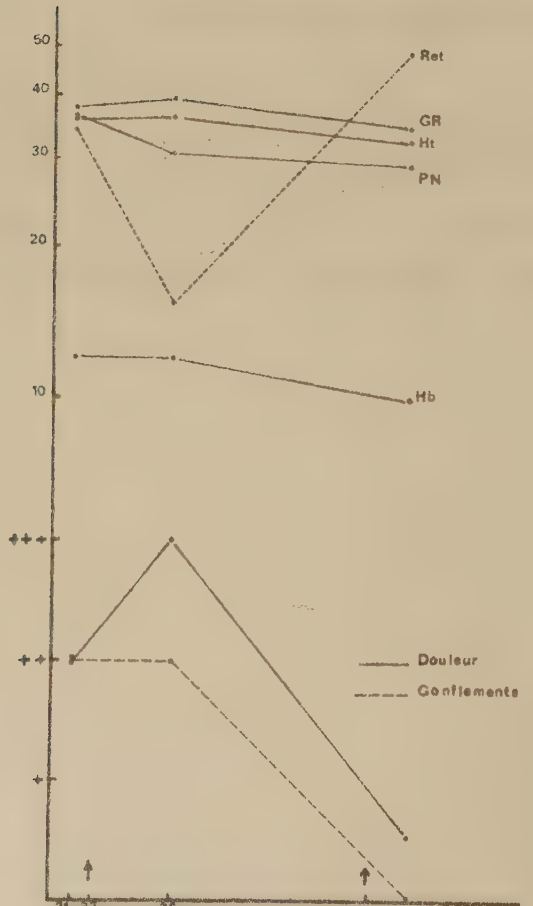
Le 22 avril et le 6 mai, la malade reçoit une injection intra-musculaire d'acétate de paraméthasone. A l'examen clinique du 26 avril, elle se plaint encore de douleurs vives ; le gonflement synovial est analogue.

Par contre le 8 mai, deux jours après la seconde injection de corticoïde, on note une amélioration spectaculaire des symptômes douloureux et des gonflements. La marche est cependant pénible et l'activité de la malade est toujours réduite en raison de la déformation des pieds et de l'attitude vicieuse du genou gauche.

OBSERVATION N°5

BIOLOGIE CLINIQUE





b. Biologie :

b-1. Examens hématologiques.

Le nombre de globules rouges, le taux d'hémoglobine et l'hématocrite évoluent parallèlement et on observe une diminution de leurs valeurs au cours de la corticothérapie.

La concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne est comprise dans des limites normales.

Le nombre de réticulocytes accuse une chute après la première injection, mais augmente ensuite. Cette augmentation des réticulocytes tend à corriger l'anémie qui est plus prononcée à ce moment là et traduit ainsi une réaction médullaire.

Le nombre de polynucléaires neutrophiles a tendance à diminuer au cours de la corticothérapie.

L'accélération de la sédimentation globulaire, le 26 avril, correspond à l'accentuation des douleurs. Sa diminution après la seconde injection de corticoïde est parallèle à l'amélioration clinique. Mais si les signes inflammatoires ont complètement régressé, la sédimentation, moins accélérée, est cependant encore à 57 mm à la première heure.

b-2. Examens biologiques.

La sidérémie, malgré les deux injections d'acétate de paraméthasone, reste très basse pendant toute la durée d'observation.

La transferrine, à la limite supérieure de la normale, augmente encore un peu sous l'influence du traitement.

Le taux d'haptoglobine, augmenté, décroît dès la première injection pour atteindre un niveau normal.

Toutes les immunoglobulines sont très élevées, surtout les IgG et les IgM.

Chez cette malade, malgré la corticothérapie, une anémie normochrome a tendance à s'installer et la sidérémie, basse, n'est pas modifiée. De plus, sous traitement, on note une poussée inflammatoire passagère qui retentit parallèlement sur les signes cliniques et sur les signes biologiques.

TABLEAU VII - OBSERVATION N° 5

DATES	21-4-72	26-4-72	8-5-72
Globules rouges	3 820 000	3 900 000	3 480 000
Hémoglobine g %	12	12	10
Hématocrite %	36	36	33
C.C.H.M. %	33	33	30
Réticulocytes/mm3	34 380	15 600	48 720
Polynucléaires Neutrophiles/mm3	3 584	3 060	2 907
Fer mg/l	0,49	0,26	0,47
Transferrine g/l	3,80	4,10	4,10
Sédimentation Globulaire mm	47	95	57
Haptoglobine g/l	3,40	3,20	2,40
IgG g/l	24,50	24	24
IgA g/l	3,70	3,70	3,40
IgM g/l	3,40	3,30	3,40

6. OBSERVATION N° 6.

a. Clinique :

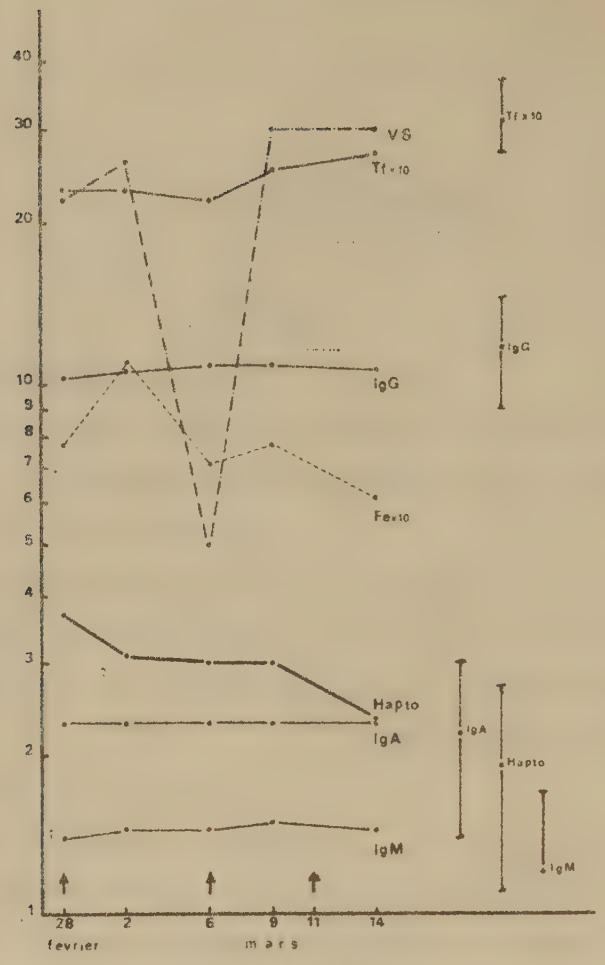
Mme G.... (dossier RH 8 992), âgée de 60 ans souffre d'une polyarthrite depuis 10 ans environ. Les articulations atteintes sont relativement peu nombreuses.

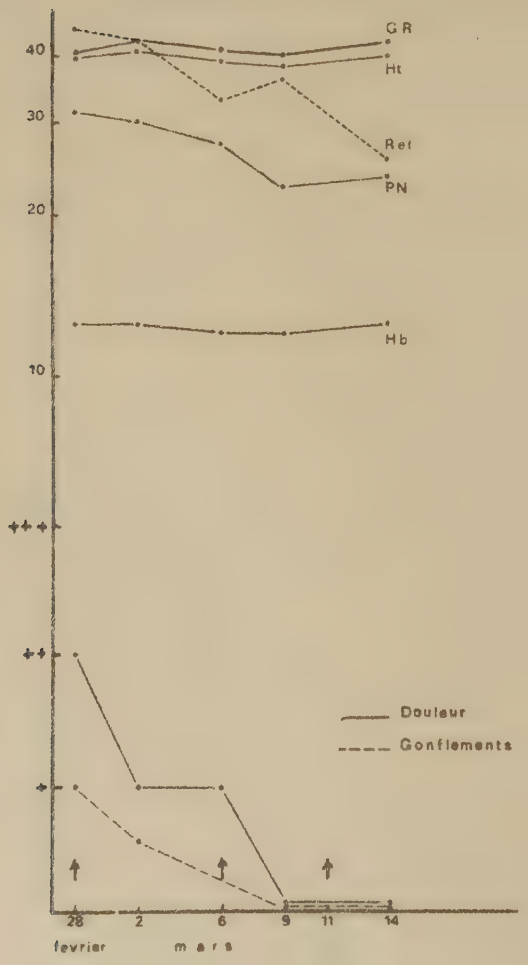
La sévérité de la P.C.E. chez cette malade provient en grande part de l'enraidissement en attitude vicieuse des pieds, des chevilles, du genou gauche, et aussi de l'intensité des douleurs articulaires. Par contre, le gonflement synovial de ces articulations est modéré.

Le 28 février, aussitôt après l'examen clinique, puis le 6 et enfin le 11 mars la malade reçoit une injection intra-musculaire d'acétate de paraméthasone. Les douleurs et le gonflement synovial s'améliorent progressivement sous l'influence de la corticothérapie, et sont pratiquement nuls lors du dernier prélèvement.

OBSERVATION N°6

BIOLOGIE





CLINIQUE

b. Biologie :

b-1. Examens hématologiques.

Le nombre de globules rouges, le taux d'hémoglobine, l'hématocrite et la concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne restent compris dans des intervalles normaux pendant toute la période d'observation.

Le nombre de réticulocytes, au cours de la corticothérapie a tendance à diminuer mais se trouve dans l'aire normale.

Le nombre de polynucléaires neutrophiles, à la limite inférieure de la normale, diminue régulièrement pendant le traitement.

Les variations de la sédimentation globulaire sont en désaccord avec l'amélioration progressive des symptômes cliniques.

b-2. Examens biochimiques.

La sidérémie est à la limite inférieure de la normale.

La transferrine se maintient à un niveau discrètement abaissé, puis, après la seconde injection de corticoïde, elle augmente progressivement pour atteindre une valeur proche de la valeur normale.

L'haptoglobine, augmentée, décroît régulièrement pour atteindre une valeur normale.

Les immunoglobulines IgA, IgM, IgG restent normales.

Chez cette malade dont l'atteinte articulaire est surtout douloureuse, la corticothérapie agit plus sur l'haptoglobine dont le taux diminue, que sur la sédimentation globulaire qui ne varie pas à la fin de notre période d'observation. Par contre l'action du traitement est spectaculaire sur les signes cliniques inflammatoires.

TABLEAU VIII - OBSERVATION N° 6.

DATES	28-2-72	2-3-72	6-3-72	9-3-72	14-3-72
Globules rouges	4 080 000	4 240 000	4 120 000	4 000 000	4 240 000
Hémoglobine g %	12,50	12,50	12	12	12,50
Hématocrite %	40	41	39	38	40
C.C.H.M. %	31	31	31	32	31
Réticulocytes/mm3	44 960	42 400	32 960	36 000	25 440
Polynucléaires Neutrophiles /mm3	3 136	3 016	2 700	2 288	2 365
Fer mg/l	0,77	1,10	0,71	0,77	0,62
Transferrine g/l	2,30	2,30	2,20	2,50	2,70
Sédimentation globulaire mm	22	26	5	30	30
Haptoglobine g/l	3,70	3,10	3	3	2,35
IgG g/l	10,35	10,75	10,95	10,95	10,75
IgA g/l	2,30	2,30	2,30	2,30	2,30
IgM g/l	1,40	1,45	1,45	1,50	1,45

7. OBSERVATION N° 7.

a. Clinique :

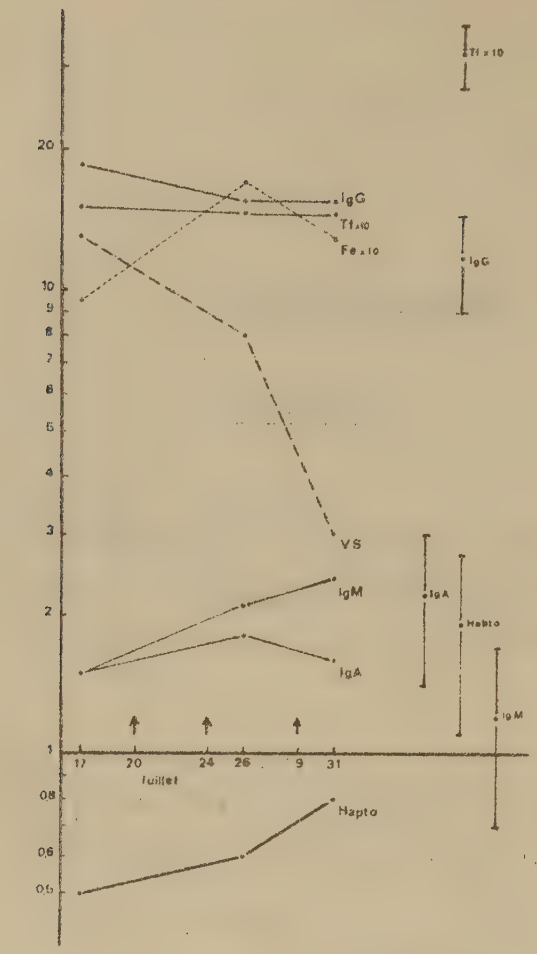
Mme R.... (dossier RH 15 572), 36 ans, souffre d'une polyarthrite très sévère qui évolue depuis l'âge de 26 ans. Le processus inflammatoire atteint la quasi-totalité des articulations des membres et en particulier les hanches et les épaules.

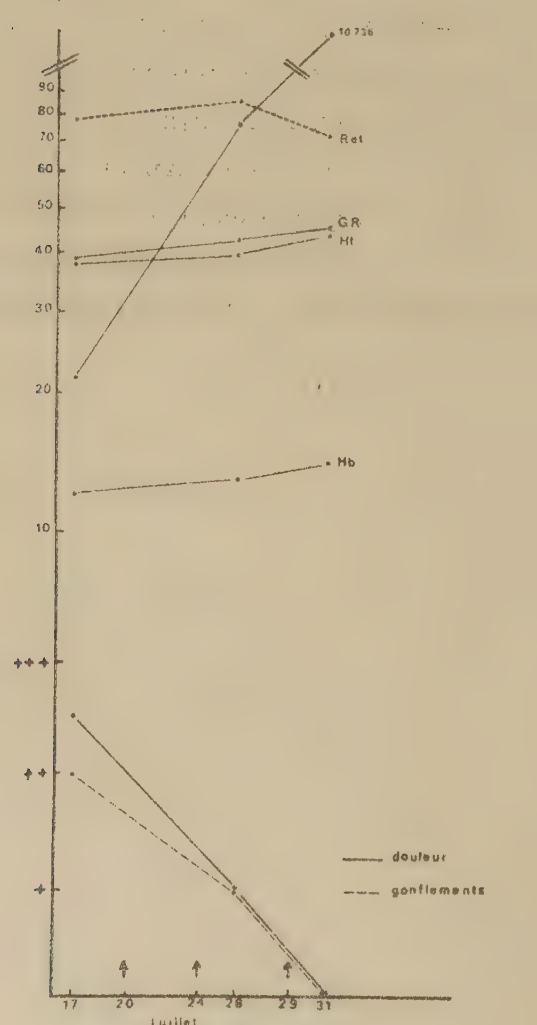
Le 17 juillet 1972, date du premier examen clinique, les douleurs sont très vives, le gonflement synovial est intense. L'asthénie est très importante chez cette malade.

Les 20, 24 et 29 juillet, elle reçoit une injection intra-musculaire d'acétate de paraméthasone. Le 26 juillet, après les deux premières injections, apparaît une nette amélioration des douleurs et du gonflement synovial : celle-ci s'accentue encore les jours suivants et lors du dernier bilan, les symptômes inflammatoires cliniques disparaissent totalement. Malgré cette amélioration la malade reste handicapée en raison des raideurs importantes des grosses articulations. L'asthénie a diminué.

OBSERVATION N°7

BIOLOGIE





CLINIQUE

douleur

gonflements

b. Biologie :

b-1. Examens hématologiques.

Le nombre de globules rouges, le taux d'hémoglobine et l'hématocrite augmentent régulièrement au cours du traitement et sont compris dans des limites normales.

La concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne, normale, reste constante.

Le nombre de réticulocytes est augmenté.

Le nombre de polynucléaires neutrophiles, bas au cours du premier examen, augmente considérablement pendant la corticothérapie, pour atteindre une valeur très supérieure à la normale.

La sédimentation globulaire est paradoxalement normale alors que les signes cliniques inflammatoires sont intenses au début de l'étude.

b-2. Examens biochimiques.

La sidérémie, chez cette malade, est normale au cours du premier examen, puis accuse une importante augmentation après les deux premières injections de corticoïde . La transferrine, par contre, très basse ne varie pas au cours du traitement.

L'haptoglobine, très abaissée, est également en désaccord avec l'état clinique, elle augmente discrètement au cours du traitement.

Les immunoglobulines : IgA et IgM sont normales, les IgG sont augmentées. Au cours du traitement les IgM s'élèvent nettement.

Cette observation se distingue des précédentes car les symptômes cliniques inflammatoires très aigus sont en désaccord avec une sédimentation globulaire normale et un taux d'haptoglobine très bas.

TABLEAU IX - OBSERVATION N° 7.

DATES	17-7-72	26-7-72	31-7-72
Globules rouges	3 900 000	4 300 000	4 500 000
Hémoglobine g %	12,2	13,2	14,3
Hématocrite %	38	40	44
C.C.H.M. %	33	33	33
Réticulocytes/mm3	78 000	86 000	72 000
Polynucléaires Neutrophiles/mm3	2 160	7 728	10 736
Fer mg/l	0,95	1,70	1,29
Transferrine g/l	1,50	1,45	1,45
Sédimentation Globulaire mm	13	8	3
Haptoglobine g/l	0,50	0,60	0,80
IgG g/l	18,60	15,50	15,50
IgA g/l	1,50	1,80	1,60
IgM g/l	1,50	2,10	2,40

8. OBSERVATION N° 8.

a. Clinique :

Mme B.... (dossier RH 131150), âgée de 49 ans est atteinte d'une polyarthrite qui a débuté lentement, vers l'âge de 27 ans par des symptômes discrets et qui s'est aggravée brusquement à la suite d'une grossesse, 4 ans plus tard. Depuis de très nombreuses années, la malade a une activité très réduite du fait de l'inflammation importante de la plupart de ses articulations, notamment des hanches et des genoux. D'autre part, il s'est installé un état asthénique rebelle à diverses thérapeutiques.

A l'examen clinique du 20 mars, les signes inflammatoires sont importants. La maladé se plaint de douleurs articulaires aiguës. Le gonflement intense des synoviales, s'accompagne d'un épanchement.

Les 22 et 31 mars et le 7 avril elle reçoit une injection intra-musculaire d'acétate de paraméthasone. Le 24 mars, c'est-à-dire deux jours après la première injection, les douleurs et le gonflement synovial deviennent modérés. Cette amélioration s'accentue encore progressivement jusqu'au 11 avril, date du dernier examen : le gonflement synovial est alors très modéré et la malade ne souffre plus. L'asthénie a légèrement régressé.

OBSERVATION N°8

B

I

O

L

O

G

I

E

C

L

I

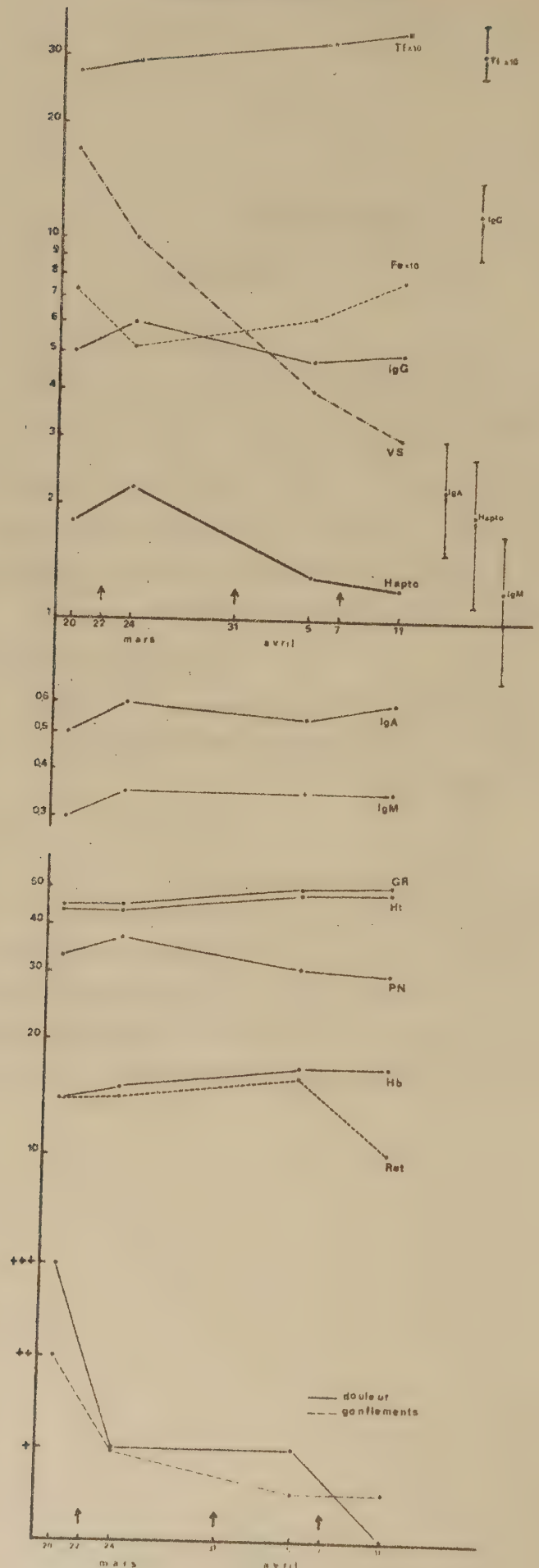
N

I

Q

U

E



b. Biologie :

b-1. Examens hématologiques.

Le nombre de globules rouges, le taux d'hémoglobine et l'hématocrite sont normaux et augmentent pendant la période d'observation.

La concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne, surbnormale au début de notre étude atteint rapidement un taux normal où elle se maintient.

Le nombre de polynucléaires neutrophiles est compris dans un intervalle normal.

La sédimentation globulaire est peu accélérée avant l'institution de la corticothérapie et en désaccord avec les signes cliniques intenses.

b-2. Examens biochimiques.

La sidérémie, subnormale, est pratiquement inchangée à la fin de notre étude.

La transferrine augmente en restant à l'intérieur des limites normales.

L'haptoglobine est située dans l'aire normale.

Les immunoglobulines IgG, IgA et IgM, très basses, ne sont pas modifiées par le traitement.

Dans ce cas, malgré l'importance des signes cliniques, les critères biologiques de l'inflammation ne sont pas perturbés avant la corticothérapie. Par ailleurs, cette observation est la seule où le taux des immunoglobulines soit aussi bas.

TABLEAU X - OBSERVATION N° 8.

DATES	20-3-72	24-3-72	5-4-72	11-4-72
Globules rouges	4 660 000	4 720 000	5 000 000	5 080 000
Hémoglobine g %	14	15	17	17
Hématocrite %	46	46	48	49
C.C.H.M. %	30	33	35	35
Réticulocytes/mm3	13 980	14 160	15 000	10 160
Polynucléaires Neutrophiles /mm3	3 328	3 696	3 132	3 024
Fer mg/l	0,73	0,52	0,62	0,78
Transferrine g/l	2,7	2,9	3,3	3,5
Sédimentation Globulaire mm	17	10	4	3
Haptoglobine g/l	1,8	2,2	1,3	1,2
IgG g/l	5	6	4,8	5
IgA g/l	0,5	0,6	0,55	0,6
IgM g/l	0,3	0,35	0,35	0,35

9. OBSERVATION N° 9.

a. Clinique :

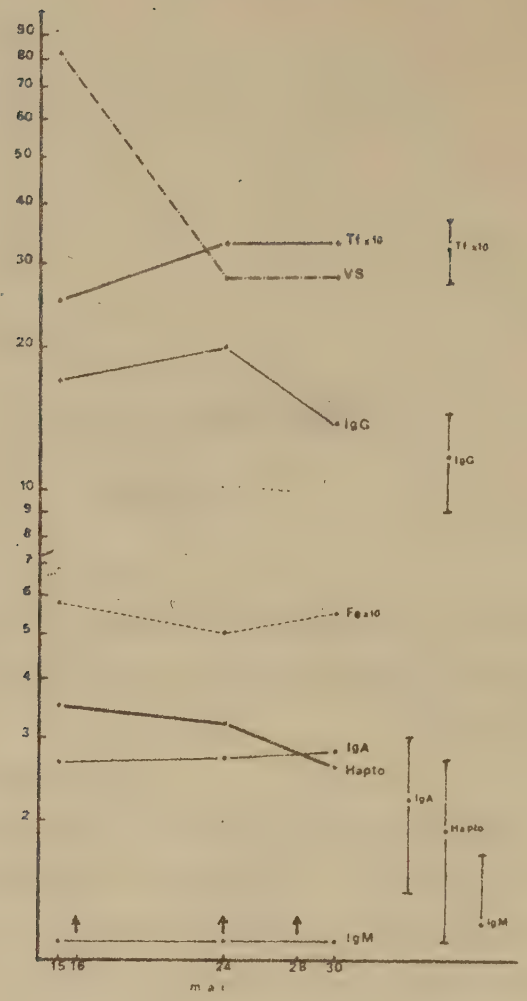
Mme L.... (dossier RH 15 413), est âgée de 57 ans. Lors de sa ménopause, il y a 3 ans, elle commence à souffrir de ses articulations et le tableau de P.C.E. devient progressivement typique.

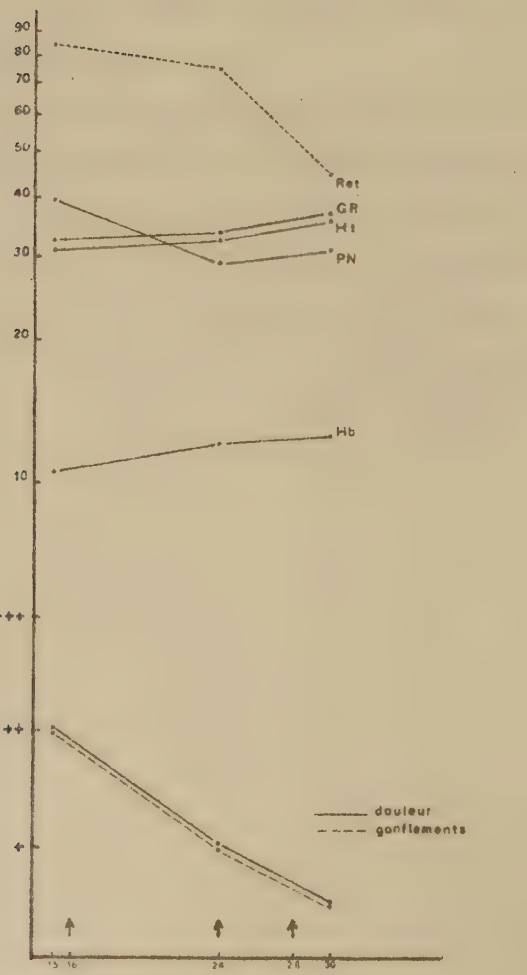
Le 15 mai 1972, les gonflements synoviaux et les douleurs intenses, sont localisés aux mains, poignets, chevilles et pieds. Les déformations sont relativement discrètes. Malgré l'importance des signes inflammatoires, Mme L.... garde une activité professionnelle (femme de service). Elle absorbe très régulièrement 3 gélules à 25 mg d'indométacine et également des antalgiques.

Le 16 mai, nous instituons une corticothérapie par voie intra-musculaire. L'amélioration articulaire apparaît quelques jours après la première injection. Lors du dernier examen, le 30 mai, nous notons encore de très légers gonflements synoviaux localisés à quelques articulations métacarpophalangiennes droites et gauches. Les douleurs sont alors très discrètes. La marche est bien moins pénible, mais elle reste relativement difficile en raison des déformations des avant-pieds.

OBSERVATION N°9

B I O L O G I E





C L I N I Q U E

b. Biologie :

b-1. Examens hématologiques.

Le nombre de globules rouges, le taux d'hémoglobine et l'hématocrite sont inférieurs aux valeurs normales, puis augmentent progressivement au cours de la corticothérapie.

La concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne, normale, ne varie pas.

L'augmentation du nombre de réticulocytes, au début de l'étude, traduit une réaction médullaire face à l'anémie existante. Le nombre de polynucléaires neutrophiles est compris dans des limites normales.

La sédimentation globulaire, très accélérée au début de l'étude, suit l'évolution des signes cliniques inflammatoires. L'haptoglobine, élevée, diminue régulièrement sous l'influence de la corticothérapie.

b-2. Examens biochimiques.

La sidérémie est diminuée et n'est pas influencée par la corticothérapie.

La transferrine, subnormale, augmente dès la première injection de corticoïde.

Les immunoglobines IgG, augmentées avant le traitement, atteignent une valeur normale en fin d'observation. Les IgA, et IgM, sont normales et ne varient pas.

Parmi nos observations, celle-ci est la seule où la malade présente des signes nets d'anémie normochrome que la corticothérapie tend à corriger. Le fer sérique, par contre n'est guère modifié par le traitement alors que l'amélioration de la sédimentation globulaire et des signes cliniques est spectaculaire.

TABLEAU XI - OBSERVATION N° 9.

DATES	15-5-72	24-5-72	30-5-72
Globules rouges	3 240 000	3 480 000	3 720 000
Hémoglobine g %	10,50	12	12,50
Hématocrite %	31	34	36
C.C.H.M. %	34	35	35
Réticulocytes/mm3	84 240	75 460	44 640
Polynucléaires Neutrophiles/mm3	3 968	2 916	3 136
Fer mg/l	0,59	0,50	0,55
Transferrine g/l	2,50	3,30	3,30
Sédimentation Globulaire mm	82	28	28
Haptoglobine g/l	3,50	3,20	2,60
IgG g/l	17	20	13,90
IgA g/l	2,56	2,70	2,78
IgM g/l	1,10	1,10	1,10

C) INTERPRETATION DE NOS RESULTATS.

Nous avons tout d'abord recherché si les valeurs trouvées dans le groupe de malades étaient significativement différentes des valeurs trouvées chez les sujets en bonne santé. Nous avons ensuite comparé chez les mêmes malades, les résultats obtenus avant et pendant le traitement. Quinze jours d'écart entre le premier prélèvement (avant corticothérapie), et un autre prélèvement (sous corticothérapie) nous ont paru nécessaires. De ce fait nous n'avons retenu que huit cas.

1. AVANT L'INSTITUTION DE LA CORTICOTHERAPIE.

Parmi les malades étudiées, une seulement est atteinte d'une polyarthrite récente, toutes les autres voient leur maladie évoluer depuis huit ans au moins. Elles présentent toutes des signes inflammatoires cliniques intenses au moment de notre étude.

Les variations des immunoglobulines (Ig) sont peu importantes : celles des IgG et des IgM ne sont pas significatives, celles des IgA encore moins. Nos résultats sont différents de ceux de BARDEN et Coll, (1967) qui trouvent les IgA et les IgM significativement augmentées dans leur série de 45 malades atteints de P.C.E.

L'augmentation de l'haptoglobine est significative ce qui est en accord avec les travaux de BOTTIGER et Coll, (1964).

La transferrine est significativement abaissée et nos résultats vont dans le même sens que ceux de ENGSTEDT et STRANDBERG (1966b) qui signalent une telle diminution, mais seulement chez les femmes atteintes de P.C.E.

Notre valeur moyenne de la sidérémie concorde exactement avec celle trouvée par BERTRAND (1962) JACQUELINE et Coll, (1970) et enfin ENGSTEDT et STRANDBERG (1966a). Nous observons comme ces deux derniers auteurs qui ont fait une étude statistique, un abaissement du fer sérique très significatif.

La sédimentation globulaire, d'une façon générale, est significativement accélérée.

Le nombre de globules rouges, le taux d'hémoblobine et l'hématocrite sont significativement abaissés. Il n'existe cependant pas d'hypochromie car les valeurs de la concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne et de la charge hémoglobinique moyenne sont strictement normales dans tous les cas, de même que les volumes globulaires moyens. Le nombre de polynucléaires neutrophiles est également significativement abaissé, mais on ne peut pas parler de neutropénie bien que GREEN et Coll, (1966) l'aient

TABLEAU XII : VALEURS MOYENNES D'UNE IMPORTANTE POPULATION EN BONNE SANTE ET DE 8 MALADES.

VALEURS MOYENNES			
	Sujets normaux	Malades (avant traitement)	Malades (sous traitement)
IgG g/l	11,7	13,393	12,718
IgA g/l	2,2	2,307	2,278
IgM g/l	1,2	1,643	1,825
Haptoglobine g/l	1,9	3,243	2,668
Transferrine g/l	3,2	2,337	2,831
Fer mg/l	100	0,670	0,666
Vitesse de Sédimentation mm	6	52	29,75
Globules rouges $\times 10^6$	4,5	3,897	4,320
Hémoglobine g %	14	12,525	13,662
Hématocrite %	43	38,375	41,375
Polynucléaires Neutrophiles	5 000	3 208	3 821

signalée dans les P.C.E. évoluant depuis 10 ans. Cette diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles est probablement en rapport avec la toxicité médicamenteuse à laquelle sont exposées ces malades.

En résumé, les caractéristiques des neuf malades dont huit ont fait l'objet de calculs statistiques sont les suivantes, avant corticothérapie:

Les symptômes inflammatoires cliniques sont intenses

La sidérémie est significativement basse, sans signes d'hypochromie.

La plupart des critèresbiologiques de l'inflammation sont élevés : sédimentation globulaire, haptoglobine, immunoglobulines M.

La transferrine est abaissée ou normale.

Aux critères biologiques habituels de l'inflammation, s'ajoute la diminution de la sidérémie et de la transferrine.

2. APRES L'INSTITUTION DE LA CORTICOTHERAPIE.

Les symptômes inflammatoires cliniques sont très rapidement influencés ; les douleurs et gonflements synoviaux régressent considérablement dans tous les cas, disparaissent totalement dans trois observations, et partiellement dans quatre.

Les variations des immunoglobulines ne sont pas significatives, les IgM augmentent encore au cours du traitement.

La diminution de l'haptoglobine n'est pas significative : elle reste encore au dessus de la normale. La sédimentation globulaire diminue de façon significative mais reste cependant accélérée. Il existe une discordance entre d'une part, les signes cliniques qui s'améliorent très rapidement, et d'autre part la sédimentation globulaire qui diminue plus lentement et le taux d'haptoglobine qui reste élevé. On peut se référer aux travaux de JAYLE et Coll, (1970) sur les sialoglycoprotéines et l'agression tissulaire pour expliquer ces faits. Ils distinguent 2 types d'agression tissulaire qui peuvent se succèder.

- une agression de caractère aigu, où l'haptoglobine, la sédimentation globulaire, le fibrinogène augmentent parallèlement.

- une agression de caractère subaigu où il existe une discordance entre la sédimentation qui devient normale et les haptoglobines qui restent élevées.

TABLEAU XIII : COMPARAISON DES VALEURS OBTENUES CHEZ LES 8 MALADES AVANT CORTICOTHERAPIE, AVEC LES VALEURS NORMALES.

	Moyenne des valeurs		s	t	P
	Normales	Pathologiques			
IgG g/l	11,7	13,393	6,40	0,748	0,50
IgA g/l	2,2	2,307	0,885	0,342	0,80
IgM g/l	1,2	1,643	0,860	1,450	0,20
Haptoglobine g/l	1,9	3,243	1,300	2,950	0,02
Transferrine g/l	3,2	2,337	0,669	3,590	0,01
Fer mg/l	100	0,670	0,141	6,660	0,001
Sédimentation globulaire mm	6	52	34	3,78	0,01
Globules rouges $\times 10^6$	4,5	3,897	0,410	4,160	0,01
Hémoglobine g %	14	12,525	1,11	3,790	0,01
Hématocrite %	43	38,375	4,10	3,170	0,02
Polynucléaires Neutrophiles	5 000	3 208	529	9,56	0,001

s : Ecart-type estimé sur l'échantillon
t : Variable de Student
P : probabilité d'hypothèse contraire pour 7 degrés de liberté.

Nous retrouvons chez nos malades dont l'état inflammatoire clinique est amélioré sous l'influence de la corticothérapie, une telle dissociation entre la vitesse de sédimentation et l'haptoglobine.

La transferrine augmente très significativement et se rapproche de la normale.

La sidérémie reste inchangée avant et pendant la corticothérapie.

Le nombre de globules rouges augmente significativement, les constantes érythrocytaires, normales, restent inchangées.

La variation de l'hématocrite est à peine significative.

La concentration d'hémoglobine a tendance à augmenter, mais non significativement. Nos résultats sont proches de ceux de STRANDBERG (1966).

Le nombre de polynucléaires n'est pas influencé par la corticothérapie.

En résumé, une corticothérapie de courte durée donne les résultats suivants :

Les symptômes inflammatoires cliniques régressent très rapidement.

La sidérémie reste inchangée, alors que l'hémoglobine s'élève souvent.

Parmi les critères biologiques, la sédimentation globulaire est le premier et le plus nettement influencé, vient ensuite l'haptoglobine.

La transferrine tend progressivement à se normaliser.

L'amélioration la plus spectaculaire et la plus rapide est celle observée sur les symptômes cliniques chez huit malades sur neuf. C'est elle d'ailleurs qui nous a guidé pour la posologie du corticoïde. Rappelons que cette posologie a toujours été modérée et ceci explique peut-être ce que l'on a observé au point de vue biologique : un retard de l'amélioration pour certains critères, une discordance pour les autres.

TABLEAU XIV : COMPARAISON DES VALEURS OBTENUES CHEZ LES 8 MALADES AVANT ET SOUS CORTICOTHERAPIE.

	m4	$\frac{s2}{n}$	t	P
IgG g/l	- 0,675	0,595	- 1,134	0,30
IgA g/l	- 0,0287	0,061	- 0,47	0,70
IgM g/l	0,181	0,126	1,436	0,20
Haptoglobine g/l	- 0,575	0,49	- 1,17	0,30
Transferrine g/l	0,493	0,098	5,03	0,01
Fer mg/l	0,0037	0,07	0,052	1
Sédimentation Globulaire mm	22,6	9,4	2,4	0,05
Globules rouges $\times 10^6$	0,422	0,145	2,91	0,02
Hémoglobine g %	1,135	0,62	1,83	0,10
Hématocrite %	3	1,33	2,25	0,10
Polynucléaires Neutrophiles	612,7	1 153,1	0,531	0,70

m4 : désigne la moyenne des n différences entre les valeurs obtenues avant et au cours du traitement.
s2 : désigne l'écart-type estimé sur les n différences.
t : variable de Student.
P : probabilité d'hypothèse contraire pour 7 degrés de liberté.

CHAPITRE III

HYPOSIDEREMIE DE LA P.C.E.

Chez nos malades, nous avons constaté qu'il existe une hyposidérémie significative. Précisons que nous employons le terme "hyposidérémie" au sens de "diminution de la valeur moyenne". L'abaissement du taux de fer sérique que nous avons observé, n'est pas suffisant pour que nous utilisions ce terme dans son sens clinique habituel.

En confrontant nos résultats à ceux cités dans la littérature, nous essayerons tout d'abord de définir cette hyposidérémie, puis nous en rechercherons les causes en étudiant successivement : l'absorption du fer dans la P.C.E., le transport de ce métal par la transferrine et enfin l'influence de l'inflammation sur cette baisse de la sidérémie dont nous envisagerons ensuite le mécanisme.

A) CONFRONTATION DE NOS RESULTATS AVEC CEUX DE LA LITTERATURE.

L'étude de la sidérémie a fait l'objet de nombreuses publications. Les auteurs observent une diminution du taux de fer sérique dont l'importance est variable selon les séries (cf. Tableau XV). La différence est à 30 % dans les cas où il y a des sujets témoins. L'écart-type est assez élevé quels que soient les groupes.

Les valeurs trouvées par TANNER et Coll, (1970) sont en accord avec celles-ci ; nous les avons utilisées dans le paragraphe consacré à l'influence de l'activité de la maladie.

B) TROUBLES DE L'ABSORPTION DU FER.

1. ETUDE PAR LA METHODE D'HYPERSIDEREMIE PROVOQUEE.

En 1948 NILSSON, utilisant cette technique fait ingérer 500 mg de fer ferreux à ses malades et il conclut que la sidérémie augmente moins chez les malades que chez les témoins. SINCLAIR et Coll, (1950) au contraire, trouvent une absorption normale. Plus tard ROY et Coll, (1955) reconsidèrent le problème et signalent une très discrète diminution.

Chez onze sujets atteints de P.C.E., BERTRAND (1962) analyse la courbe d'hypersidérémie avec beaucoup de précision : chez les malades, la flèche d'hypersidérémie est plus basse et la sidérémie regagne

TABLEAU XV - TAUX MOYENS DE LA SIDEREMIE DANS LA P.C.E.

AUTEURS	TEMOINS				MALADES			
	Hommes		Femmes		Hommes		Femmes	
	n	Sidérémie	n	Sidérémie	n	Sidérémie	n	Sidérémie
NILSSON (1948)	26	1,320 ± 0,177	21	1,038 ± 0,359	80	0,961 ± 0,427	129	0,747 ± 0,334
JEFFREY (1953)					80	0,710	120	0,550
ROY et Coll, (1955)	35	1,81 ± 0,25	35	1,35 ± 0,21	21	1,13 ± 0,30	46	1,0 ± 0,26
RICHMOND et Coll, (1956)					23	0,92 ± 0,11	35	0,80 ± 0,29
FREIREICH et Coll (1957)	0,905				0,415			
BERTRAND (1962)					0,67 (148 observations).			
RAYMOND et Coll (1965)					Inférieur à 0,70 (29 cas).			
STRANDBERG (1966)	8	1,175 ± 0,541	19	1,011 ± 0,397	84	0,664 ± 0,387	160	0,669 ± 0,340
JACQUELINE et Coll (1970)					0,76 (32 cas).			
Résultats personnels							9	0,670 ± 0,141

n = nombre de cas étudiés.

Le taux moyen du fer est exprimé en mg/l.

son taux antérieur plus rapidement que chez les sujets normaux ; il existe même une hyposidérémie secondaire. Il conclut à un léger trouble de l'absorption qui s'accompagne d'une fuite rapide du fer hors du plasma.

2. ETUDE PAR LES METHODES ISOTOPIQUES AU FER RADIO-ACTIF.

Malgré la plus grande précision de cette technique les résultats obtenus par les différents auteurs sont divergents. JEFFREY et Coll, (1955) trouvent que l'absorption est accrue, mais ils ne tiennent pas compte du fait qu'ils ont parmi leurs malades un grand nombre de sujets sidéropéniques. WEINSTEIN (1959) la considère comme normale. Pour RAYMOND et Coll, (1965), elle est subnormale chez 5 malades sur 9, chez les 4 autres, elle est normale.

ROBERTS et Coll, (1963), par contre, signalent une diminution de l'absorption chez leurs 12 malades hommes et femmes et ils interprètent la divergence de leurs résultats avec ceux de WEINSTEIN (1959) par la différence de leur méthode.

ENGSTEDT et STRANDBERG (1966b) ont pris garde d'éliminer dans leur étude, tout sujet sidéropénique, ils concluent que l'absorption du fer 59 est plus basse chez les malades que chez les témoins, et cette diminution est encore plus nette chez les femmes. Ils expliquent cette anomalie par un mauvais fonctionnement de la muqueuse intestinale.

VAS et DE LEEUW (1967), signalent également un défaut de l'absorption, mais chez les femmes seulement. Deux facteurs en seraient responsables : - La prise de médicaments qui agiraient, soit en formant des complexes insolubles avec le fer, soit en dégradant la muqueuse intestinale,

- L'augmentation des réserves de fer sous forme d'hémosidérine. En effet ces réserves semblent plus importantes chez les malades que chez les femmes témoins où l'hémosidérine médullaire n'est présente que sous forme de traces.

En conclusion, il semble bien exister une diminution de l'absorption, mais celle-ci est discrète et à elle seule, elle ne permet pas d'expliquer l'hyposidérémie dont il faut rechercher la cause ailleurs.

C) DIMINUTION DE LA TRANSFERRINEMIE AU COURS DE LA P.C.E.

1. ETUDE QUANTITATIVE.

On a constaté d'une manière très générale, l'existence d'un abaissement du taux de transferrine dans les états infectieux et inflammatoires, dans les affections chroniques (OWEN, 1967 ; CUTHBERTSON, 1969; CARTWRIGHT, 1966). WERNER (1969) observe dans la période post-opératoire une chute de cette protéine très nette dès le troisième jour, puis le taux augmente progressivement pour atteindre la valeur normale.

Dans les cas de polyarthrites, JOHANSSON et Coll (1956) trouvent un taux moyen de transferrine très significativement abaissé chez leurs malades (2,20 g/l) ce qui concorde avec nos résultats (2,3 g/l). Cette diminution de la transferrine est également retrouvée par ENGSTEDT (1966b), mais elle n'est significative que chez les femmes. STEPAN et Coll, (1965) signalent des valeurs inférieures chez les hommes seulement. Pour ROBERTS et Coll, (1963), la capacité totale de fixation du fer qui est proportionnelle à la teneur en transferrine, est également diminuée. JEFFREY (1952), au contraire, la trouve normale et pour lui, le mécanisme de transport du fer par le plasma n'est pas affecté.

Comment expliquer cet abaissement du taux de transferrine ? AWAI (1963), JOHANSSON et Coll, (1966), étudient le métabolisme de cette protéine marquée à l'iode radio-actif et constatent que sa vitesse de dégradation est plus grande chez les sujets atteints de P.C.E. que chez les témoins. Pour éliminer toute influence pondéro-structurale, ils expriment cette vitesse en mg/kg/24 heures. JOHANSSON trouve une corrélation positive entre cette vitesse de dégradation et la sédimentation globulaire, mais ne retrouve pas cette corrélation avec les critères cliniques de l'activité. Cette baisse du taux de transferrine due à un catabolisme augmenté de la protéine, est directement en rapport avec la maladie elle-même.

Cet accroissement de la consommation de transferrine laisse soupçonner que cette protéine est peut-être utilisée pour assurer une autre fonction que le simple transport du fer.

2. ETUDE DU TRANSPORT DU FER PAR LA TRANSFERRINE.

L'étude de la capacité de fixation du fer permet d'explorer la transferrine dans son rôle de transporteur. Les résultats obtenus par différents auteurs figurent dans le tableau XVI qui montre la divergence des résultats. Pour FERST L et SCHMIDT (1952), BERTRAND (1962), FREIREICH et Coll, (1954), STEPAN et Coll, (1965), CARTWRIGHT (1966), SRANDBERG (1966) la capacité de fixation du fer est abaissée. Pour JEFFREY (1953), EBAUGH (1955), ROY et Coll, (1955) elle est normale.

TABLEAU XVI - TAUX MOYENS DES CAPACITES DE FIXATION DU FER DANS LA P.C.E.

AUTEURS	TEMOINS				MALADES			
	T.I.B.C.		U.I.B.C.		T.I.B.C.		U.I.B.C.	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
ROY et Coll (1955)	3,11 ± 0,4	2,88 ± 0,57			3,22 ± 0,36	2,98 ± 0,57		
JEFFREY (1956)	3,50	3,70			3,55	3,64	2,82	3,18
BERTRAND (1962)					Taux moyen : 2,60 Dans 23 % des cas : taux normal Dans 63 % des cas : TIBC entre 2 et 3 mg/l Dans 14 % des cas : la TIBC est de 2 mg/l.			
STEPAN et Coll (1965)	2,195 ± 0,055	2,215 ± 0,065			1,563 ± 0,275	1,709 ± 0,505		
STRANDBERG (1966)	3,926 ± 0,745	3,260 ± 0,418	2,774 ± 1,285	2,131 ± 0,490	2,792 ± 0,429	2,794 ± 0,530	2,200 ± 0,609	2,358 ± 0,572

T.I.B.C. = Total Iron Binding Capacity : capacité totale de fixation du fer exprimée en mg/l
U.I.B.C. = Unsaturated Iron Binding Capacity : capacité latente de fixation du fer exprimée en mg/l.

L'abaissement de la capacité de fixation du fer serait due, selon STEPAN et Coll, (1965), non pas à une altération qualitative de la protéine, mais à son dysfonctionnement. Ces auteurs émettent l'hypothèse qu'un facteur inhiberait la liaison du fer à la transferrine.

D) INFLUENCE DE L'ACTIVITE DE LA MALADIE.

La relation entre l'hyposidérémie et l'activité de la maladie a retenu l'attention de nombreux auteurs. En 1948, NILSSON a déjà signalé que la sidérémie diminue lorsque la polyarthrite est plus évolutive. Plus tard, BERTRAND (1962) est formel : plus la P.C.E. est sévère, plus le fer sérique est bas. En 1966, ENGSTEDT et STRANDBERG (1966a) font une étude plus précise. Ils comparent la sidérémie à l'accélération de la sédimentation globulaire et constatent que plus la sédimentation est élevée, plus le fer sérique est bas. Puis ils classent leurs 244 malades selon l'activité clinique de la maladie et concluent que les malades des groupes III et IV de la classification de SHETLAR ont une sidérémie significativement plus basse que les malades des groupes I et II.

En 1970 JACQUELINE, HENROTTE et DERRAITERE font la même constatation chez leurs 32 malades atteints de P.C.E. : la diminution du fer sérique est proportionnelle au degré de l'inflammation clinique et biologique. TANNER et Coll (1970) obtiennent des résultats identiques dans leur étude de 204 cas de P.C.E. (Tableau XVII) . KEDRACKA (1970) va plus loin puisqu'il propose le dosage du fer sérique comme critère d'activité de la maladie.

Par contre, RAYMOND et Coll, (1965) trouvent bien une corrélation entre l'activité et le taux de la sidérémie, mais chez 5 malades réexaminés quelques années plus tard, ils n'observent pas de modification du taux de fer sérique bien que l'état de leurs malades soit très amélioré. Trois sur cinq sont passés de la classe d'activité IV à la classe d'activité I.

La gravité clinique de nos cas de P.C.E. est analogue ; nous constatons cependant que la sidérémie apparaît plus basse quand la sédimentation globulaire est accélérée.

TABLEAU XVII : RELATION ENTRE LA SIDEREMIE ET L'ACTIVITE DE LA MALADIE. (TANNER et Coll.,1970)

Degré d'activité	Valeur moyenne de la sidérémie
Activité 1	0,966 ± 0,26
Activité 2	0,898 ± 0,265
Activité 3	0,800 ± 0,190
Comparaison de la sidérémie avec le degré d'activité.	
Act. 1/Act.2	Non significatif
Act. 1/Act.3	Significatif (P=1%)
Act. 2/Act.3	Significatif (P=5%)

Act. 1 = Activité discrète
Act. 2 = Activité modérée
Act. 3 = Activité intense

La sidérémie est exprimée en mg/l.

E) MECANISME DE L'HYPOSIDEREMIE.

Le trouble du métabolisme du fer est très bien mis en évidence par l'étude de sa cinétique. On note l'importance, dans la P.C.E. du mouvement du fer vers les réserves fixes, alors que ce mouvement, chez le sujet normal, est tellement faible qu'il est incalculable. Le schéma du métabolisme du fer dans un cas de P.C.E. proposé par DRESCH et Coll, (1972) illustre bien cette anomalie (cf. figure n° 2). D'autre part l'augmentation des dépôts de fer explique que l'absorption du métal soit discrètement diminuée car, bien que la sidérémie soit basse, l'organisme ne manque pas de fer.

Nous verrons successivement :

- le renouvellement du fer plasmatique,
- le trouble de l'utilisation du fer médullaire,
- la séquestration du fer dans le système réticulo-endothélial,
- l'accumulation du fer dans la synoviale,
- le détournement du fer sérique par la lactoferrine.

1. RENOUVELLEMENT DU FER PLASMATIQUE.

a. Exploration par la méthode de l'hypersidérémie provoquée :

Rappelons que cette méthode diffère de celle utilisée pour l'exploration de l'absorption du fer, par le seul fait que le métal est injecté par voie intra-veineuse ce qui permet d'étudier directement sa disparition du plasma.

NILSSON (1948) constate après injection intra-veineuse de 10 mg de fer que la sidérémie des témoins et des malades augmente rapidement et de façon identique ; mais 2 heures après l'injection elle tombe à un niveau beaucoup plus bas chez les sujets atteints de P.C.E. Cette chute du fer sérique semble d'autant plus rapide que la P.C.E. est plus sévère. NILSSON conclut que cette disparition du fer plasmatique est due, soit à son excrétion urinaire augmentée, soit à la pénétration du métal dans des lieux de stockage. Plus tard, ROY et Coll, (1955) reprennent cette étude en utilisant la même méthode. Ils signalent également une fuite importante du fer plasmatique chez les malades : leur excrétion urinaire, inférieure à celle des témoins, ne peut être la cause de cette anomalie.

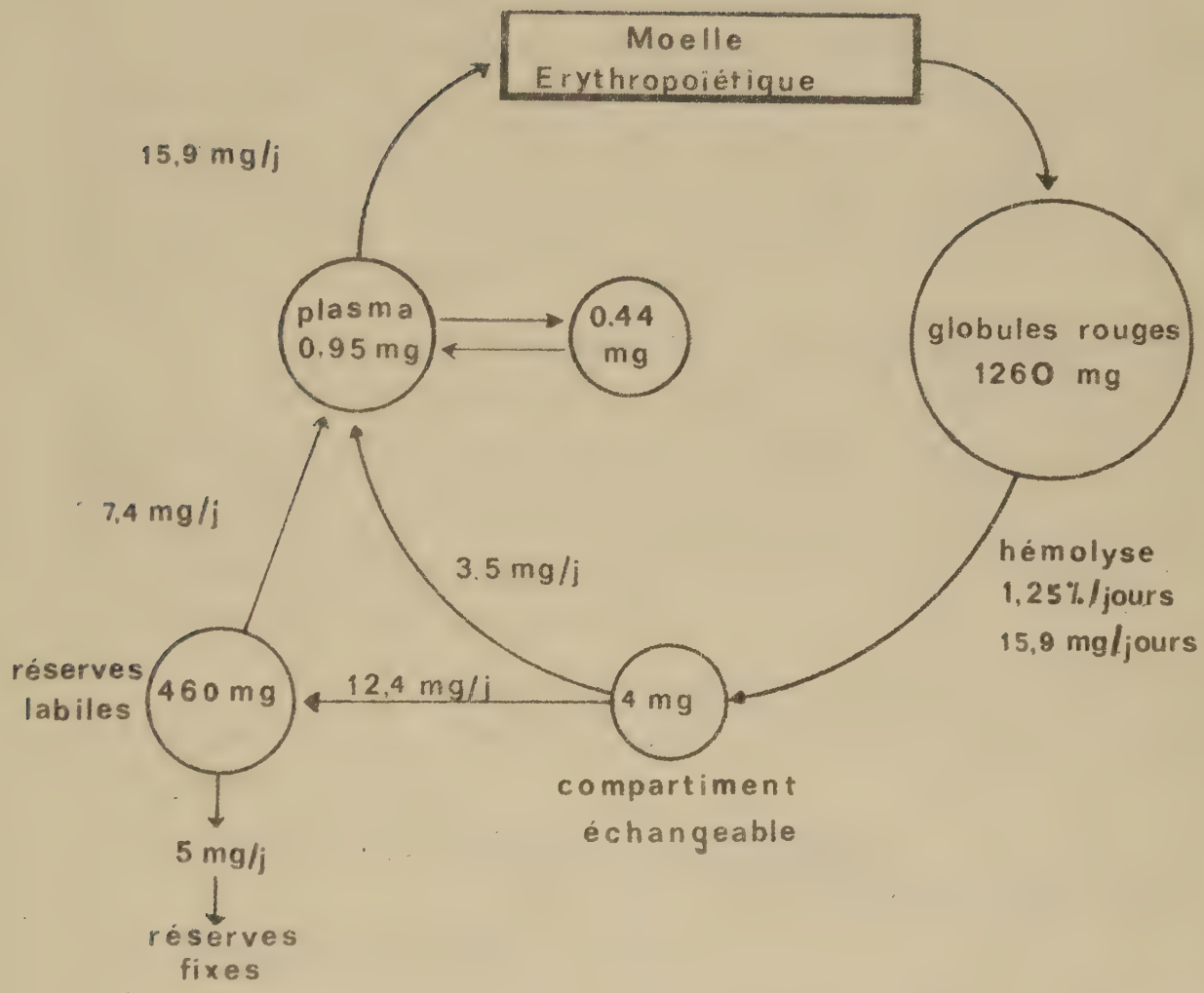


Figure n° 2: METABOLISME DU FER DANS UN CAS DE P.C.E.

(d'après DRESCH, 1972)

b. Exploration par les méthodes isotopiques :

FREIREICH et Coll, (1957b) étudient le renouvellement du fer plasmatique qu'ils expriment en tenant compte de la surface corporelle et du volume sanguin. Ils constatent qu'il n'est pas significativement plus élevé chez les malades que chez les témoins. Pour WEINSTEIN (1959), au contraire, le renouvellement du fer est beaucoup plus rapide chez les sujets atteints de P.C.E. RAYMOND et Coll, (1965) obtiennent chez 20 malades sur 21 une période plasmatique courte et franchement inférieure à celle de leurs témoins. Ils concluent qu'il existe une corrélation entre la clearance plasmatique et le taux de fer sérique, ce qui n'avait pas été observé par ROBERTS et Coll, (1963). En effet chez 11 sujets dont la période était inférieure à 45 minutes, 8 avaient un taux de fer sérique inférieur à 0,40 mg/l chez 9 autres malades dont la période était supérieure à 45 minutes, un seulement avait une sidérémie à 0,40 mg/l.

Cette augmentation du renouvellement du fer, signalée par la plupart des auteurs n'est cependant pas spécifique de la polyarthrite et se retrouve dans les infections aiguës (HEMMELER, 1951). CARTWRIGHT (1966) signale également un renouvellement accéléré du fer plasmatique chez les sujets atteints d'infections chroniques, de cancer et de P.C.E. Il existe un rapport étroit entre les troubles du métabolisme du fer dans ces affections et la polyarthrite chronique évolutive.

Cette fuite du métal peut-elle s'expliquer par une consommation accrue des organes utilisateurs, en particulier du tissu hématopoïétique ?

2. TROUBLE DE L'UTILISATION DU FER MEDULLAIRE.

Le comportement du fer médullaire dans la P.C.E. a retenu l'attention de plusieurs auteurs.

RICHMOND et Coll, (1956) obtiennent des résultats variables en utilisant à la fois la coloration au bleu de prusse et une méthode de dosage chimique. Ils concluent que le fer médullaire est souvent bas. Mac CREA (1958) ne met pas en évidence des réserves de fer chez 11 malades sur 33 ; (chez les 22 autres, il obtient des résultats variables).

MOURIQUAND (1958, 1962) pratique des myélogrammes à la fois chez des sujets atteints de P.C.E. et chez des enfants souffrant de rhumatisme articulaire aigu. Dans les 2 affections il obtient des résultats identiques. Il met en évidence, par la coloration de PERLS, le fer de réserve médullaire dans 2 compartiments : le premier, intra-érythroblastique

dont le support est le sidéroblaste, le second, extra-érythroblastique dont le support est la cellule réticulaire. Dans ses 59 cas de P.C.E. il constate que le pourcentage des sidéroblastes est généralement abaissé mais que, par contre, le fer extra-érythroblastique est très augmenté. Ceci est d'autant plus prononcé que la maladie est plus évolutive. MOURIQUAND en déduit qu'il existe non seulement une rétention martiale dans les cellules réticulaires avides de fer, mais encore un trouble du passage du métal vers l'érythroblaste.

Les travaux de WARDLE et ATTAN (1967) en microscopie électronique vont à l'encontre de ces observations. En effet, pour ces auteurs, le fer ne s'accumule pas dans la cellule réticulaire de la moelle ; le pourcentage des sidéroblastes n'est pas diminué. Il observe même une image différente de la rhophéocytose : le passage d'agrégats de ferritine non utilisés, du réticulocyte à la cellule réticulaire. Ils en concluent qu'on ne peut pas expliquer un trouble d'utilisation du fer à partir d'images purement morphologiques. Dans des travaux non publiés, WARDLE que dans la P.C.E. le fer corporel est augmenté malgré un abaissement de la sidérémie et, selon lui, les sites avides de fer sont essentiellement le foie et la rate.

3. SEQUESTRATION DU FER DANS LE SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL.

Depuis longtemps on sait qu'au cours des infections aiguës, il existe une accumulation du fer dans le système réticulo-endothélial (S.R.E.) HEMMELER (1951) observe un stockage exagéré du fer dans les tissus de réserve des sujets infectés et cette anomalie serait pour lui la cause de l'anémie existante au cours des états infectieux.

En 1957 FREIREICH et Coll, (1957b) expliquent le mécanisme de l'hyposidérémie dans la P.C.E. par une mauvaise libération du fer qui est retenu dans les cellules du tissu réticulo-endothélial.

FREIREICH et Coll, (1957b) chez l'animal, HAURANI et Coll, (1965) chez l'homme, montrent que le fer provenant d'hémoglobine ou de vieilles hématies marquées, est réutilisé beaucoup plus lentement que le fer plasmatique dont l'utilisation est excellente. Celle-ci a été étudiée soit par des injections de radio-fer lié à la transferrine (WEINSTEIN, 1959) soit par du jectofer (STRANDBERG, 1966), ou enfin par du fer 59 (RAYMOND, 1965). Tous les auteurs sont d'accord pour conclure que la vitesse du fer exogène est normale dans les globules rouges.

OWEN et LAWSON (1966) étudient le métabolisme du fer endogène, c'est-à-dire du fer provenant d'hématies hémolysées. Ils

produisent cette hémolyse par des injections d'acide nicotinique. Ils constatent que chez les sujets atteints de P.C.E., l'élévation du fer plasmatique est plus faible que chez les témoins et ils en déduisent qu'il existe un défaut de libération du fer accumulé dans la rate et le S.R.E. où se rendent les hématies hémolysées. Il existe donc une réutilisation insuffisante du fer hémoglobinique qui est retenu dans le S.R.E.

CARTWRIGHT (1966) tente de donner une explication à ce trouble : la durée de vie des hématies est raccourcie ce qui entraîne une anémie qui n'est pas compensée par une secrétion accrue d'érythropoïétine. La destruction globulaire étant augmentée, le fer s'accumule dans le S.R.E. qui libère le métal en quantité bien inférieure aux besoins médullaires. Cette théorie permet donc d'expliquer pourquoi le fer hémoglobinique est mal réutilisé et pourquoi l'utilisation du fer lié à la transferrine est normale. Le système réticulo-endothélial retient le fer ce qui entraînerait l'hyposidérémie observée dans la P.C.E. Les travaux de GARDNER et ROY (1961) ayant pour but de démontrer qu'il existe une hypersidérose tissulaire dans les ganglions, la rate et le foie, sont restés sans succès. Mais ils observent une hyperplasie de la rate des malades et concluent qu'en valeur absolue, la quantité de fer est plus importante que chez les sujets sains. D'autre part, LAWSON et Coll, (1967) démontrent que les réserves de fer peuvent être considérables chez les sujets atteints de P.C.E., mais ils ne peuvent pas préciser si le S.R.E. est le site de stockage du fer.

4. ACCUMULATION DU FER DANS LA SYNOVIALE.

Le fer peut se fixer dans les foyers inflammatoires. En effet, HEILMEYER (1964) signale que si on injecte du fer 59 à un animal porteur d'un abcès expérimental (à la térébenthine), une heure plus tard on constate l'accumulation de fer à la périphérie de l'abcès : d'abord dans les fibres de collagène, puis dans les macrophages.

On peut se demander si le fer ne s'accumule pas dans la synoviale, principal foyer inflammatoire de la polyarthrite. MUIRDEN (1966) découvre, au microscope électronique, la présence d'un grand nombre de molécules de ferritine dans les cellules synoviales de malades atteints de P.C.E., et il constate que ces molécules sont concentrées dans des granules cytoplasmatiques et des lysosomes. Plus tard, il confirme ses résultats par un nombre plus important d'observations. Il retrouve des granulations d'hémosidérine dans 15 biopsies synoviales de P.C.E. sur 27, alors que dans 14 biopsies d'articulations non rhumatoïdes, il ne retrouve du fer que dans 2 cas : un cas d'hémochromatose et un cas de synovite pigmentée villo-nodulaire (MUIRDEN et SENATOR, 1968).

En 1968, MOWAT détermine chimiquement le taux de fer contenu dans le tissu synovial de 22 malades atteints de P.C.E. et de 22 témoins. Il obtient les taux suivants : chez les patients, 17,2 mg de fer par 100 g de tissu, chez les témoins 2,8 mg par 100 g de tissu. Les dépôts de fer dans la synoviale sont donc très importants chez les malades.

Enfin, en 1970, MUIRDEN fait des études histochimiques des membranes synoviales prélevées sur 100 articulations et essaye de donner une interprétation à cet important dépôt de fer. Pour cet auteur, la séquestration du fer à ce niveau serait le phénomène peut-être responsable de la baisse de la sidérémie. D'autre part, le fer est néfaste dans l'articulation. En effet, accumulé dans les lysosomes il facilite la libération d'enzymes qui entraînent la destruction du cartilage. ROBERT D'ESHOUGUES et Coll, (1972) font les mêmes constatations et concluent que la présence de fer dans la synoviale serait un critère diagnostique de la P.C.E.

En conclusion, il existe bien une anomalie du métabolisme du fer qui se traduit par une accumulation du métal probablement à la fois dans le système réticulo-endothélial et dans la membrane synoviale.

5. DETOURNEMENT DU FER SERIQUE PAR LA LACTOFERRINE.

La lactoferrine est une protéine découverte pour la première fois dans la sécrètion lactée. Ses propriétés sont très proches de la transferrine : en particulier son affinité pour le fer. Cette lactoferrine n'existe dans le plasma que sous forme de traces (1 microgramme/ml), par contre elle se trouve dans un grand nombre de sécrètions biologiques. On l'a également mise en évidence dans les polynucléaires neutrophiles.

MASSON (1970) considère qu'il existe une analogie entre la lactoferrine et un facteur leucocytaire capable de déclencher une chute du fer sérique. Pour cet auteur, la lactoferrine est un facteur déterminant de l'hyposidérémie des états inflammatoires, et elle interviendrait dans une succession de 4 étapes :

a. Accumulation des leucocytes et libération de la lactoferrine dans les foyers inflammatoires :

MASSON constate que le liquide prélevé au cours de pleurésies purulentes et que le pus d'abcès cutanés contiennent plus de 1 mg de lactoferrine par ml. D'autre part il constate que la concentration de cette protéine est la même dans le plasma de sujets sains ou de malades ayant une forte leucocytose. MASSON en déduit que les leucocytes neutrophiles appelés dans les foyers inflammatoires secrètent ou libèrent cette lactoferrine.

b. La lactoferrine fixe le fer sérique et détourne ainsi le fer de la circulation :

Rappelons que dans tout foyer inflammatoire se développe une acidose qui évolue en 2 phases (POLICARD 1965).

- La première phase : acidose primaire de FRUNDER est celle observée dans les secondes qui suivent l'action d'un stimulus. Le pH de la zone agressée tombe alors à 6.

- La deuxième phase : acidose inflammatoire, se caractérise par une chute du pH encore plus importante : pH 5,3.

MASSON étudie l'échange de fer entre la transferrine et la lactoferrine pour des pH différents. Il constate qu'à pH 7,3 la transferrine a une affinité pour le fer, supérieure à la lactoferrine. A pH 6,5 la répartition du fer entre les 2 protéines se fait de manière égale. Si le pH est inférieur à 6,5 , tout le fer est capté par la lactoferrine.

Ces constatations permettent de conclure que dans le foyer inflammatoire, la lactoferrine libérée par les leucocytes a la propriété de fixer le fer aux dépens de la transferrine.

c. Le complexe lactoferrine-fer est phagocyté :

MASSON émet l'hypothèse que le fer lié à la lactoferrine est phagocyté par les macrophages et décomposé dans leurs phagolysosomes. Il est ensuite incorporé dans la ferritine.

d. Le fer reste immobilisé sous forme de dépôts dans les foyers inflammatoires :

Ce fer de réserve est utilisé beaucoup plus difficilement et beaucoup plus lentement que le fer provenant du catabolisme de l'hémoglobine ce qui explique son accumulation.

La lactoferrine détourne ainsi le fer vers les réserves, mais MASSON considère que ce phénomène n'intervient qu'à la phase initiale de l'inflammation. Il a démontré expérimentalement les deux premières étapes, les deux suivantes ne sont que des hypothèses complémentaires qu'il a proposées.

Dans la P.C.E., la synoviale est le siège constant d'inflammation plus ou moins prononcée. D'autre part, comme nous l'avons vu, plus les signes inflammatoires sont intenses, plus la baisse du fer sérique

est importante. On peut donc admettre que pendant les poussées inflammatoires le facteur déterminant de l'hyposidérémie est le détournement du fer par la lactoferrine.

En conclusion dans le mécanisme de l'abaissement de la sidérémie entrent les éléments suivants :

1° renouvellement plus rapide du fer plasmatique,
2° utilisation moindre du fer médullaire,
3° accumulation du fer dans le système réticulo-endothélial,
4° détournement du fer sérique par la lactoferrine au niveau des foyers inflammatoires.

F) ACTION DE LA CORTICOTHERAPIE SUR LA SIDEREMIE.

Si l'hyposidérémie est fonction de l'activité de la polyarthrite chronique évolutive, tout laisse supposer qu'un traitement anti-inflammatoire agit sur le taux du fer sérique. Néanmoins, les avis sont loin d'être unanimes.

MOWAT et Coll, (1969) suivent l'évolution de la sidérémie chez des malades à qui, ils administrent par voie intra-musculaire 20 unités internationales de corticotrophine. Le fer plasmatique atteint des valeurs normales 6 heures après l'injection, et il se maintient pendant le traitement de 2 semaines. Cette augmentation précède la chute de la sédimentation globulaire.

WHITTINGHAM et Coll, (1967) constatent également une très importante et très rapide augmentation de la sidérémie chez 4 malades atteints de polyarthrite et soumis à une corticothérapie quotidienne de 40 à 60 mg de prednisolone. Suivant le cas le taux de fer double ou quadruple même, dans les 48 heures qui suivent le début du traitement.

SIERING et EITNER (1970) observent également une augmentation du fer plasmatique qui n'est pas seulement la conséquence d'une corticothérapie, mais d'un traitement anti-inflammatoire quelconque : phénylbutazone, immunodépresseurs.

STRANDBERG (1966) étudie chez 10 malades les effets de la corticothérapie après 6 semaines de traitement. Il observe bien une augmentation de la sidérémie, mais ses calculs statistiques ne lui permettent

pas de conclure à un résultat significatif. Par contre, l'élévation de la capacité totale de fixation du fer qui, reflète le taux de transferrine, est significative.

Nos résultats sont proches de ceux de STRANDBERG : nous retrouvons une augmentation significative du taux de transferrine sous l'influence de la corticothérapie. Par contre ; chez nos malades, la sidérémie reste analogue après 15 jours de traitement. Les quelques variations que nous avons pu observer au cours de la période d'étude n'ont pas de signification, car il faut tenir compte des importantes fluctuations physiologiques auxquelles peut être soumis le taux du fer sérique. Il apparaît donc que notre période d'observation est malheureusement trop courte pour obtenir une élévation de la sidérémie. Nos résultats concordent avec ceux de JEFFREY (1952) qui considère qu'une corticothérapie n'excèdant pas trois semaines ne modifie pas le taux du fer.

Les corticoïdes agissent par leur propriété anti-inflammatoire à la fois sur le système réticulo-endothélial et sur les synoviales en permettant la libération du fer accumulé dans ces différents sites. Si les réserves de fer sont importantes, la corticothérapie entraîne une augmentation de la sidérémie par mobilisation du fer accumulé sous forme d'hémosidérine. Des myélogrammes de malades soumis à une corticothérapie ont montré que la quantité d'hémosidérine diminue sous l'influence du traitement (STRANDBERG, 1966 ; MCWAT et Coll, 1969 ; SIERING et Coll, 1970).

En conclusion, l'action de la corticothérapie sur la concentration du fer sérique est probable, mais elle est certainement plus ou moins rapide selon les cas considérés ce qui expliquerait les divergences des résultats obtenus.

CHAPITRE IV

ANEMIE DE LA POLYARTHRITE.

Au XIXe siècle déjà, ANDRAL et GAVARRET signalent dans de nombreuses affections et en particulier dans le "rhumatisme", une diminution du nombre de globules rouges survenant un certain temps après l'évolution de la maladie. Pendant longtemps cette anémie d'intensité modérée a été décrite avec celle des maladies infectieuses et il faut attendre le début du XXe siècle pour qu'on l'individualise. En 1948 NILSSON en définit les caractères et ses travaux furent repris par d'autres auteurs.

Après avoir envisagé les caractères hématologiques de cette anémie tout en comparant nos résultats à ceux cités dans la littérature, nous étudierons successivement ses rapports avec l'activité de la maladie et l'hyposidérémie. Nous aborderons ensuite le problème de la thérapeutique martiale et nous essayerons enfin de rechercher le mécanisme de cette anémie.

A) CARACTERES HEMATOLOGIQUES DE L'ANEMIE.

Nous dégagerons les caractères hématologiques de cette anémie en étudiant successivement : le nombre de globules rouges, le taux d'hémoglobine, la concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne (C.C.H.M.) la charge hémoglobinique moyenne (C.H.M.), le volume globulaire moyen.

1. NOMBRE DE GLOBULES ROUGES.

Nous avons indiqué dans le tableau XVII, le nombre de globules rouges obtenus par différents auteurs chez des sujets atteints de P.C.E. Tous, sauf NILSSON ont pris soin d'éliminer de leurs études les cas de spondylarthrite ankylosante.

Nos résultats sont comparables à ceux cités dans la littérature : il existe une diminution du nombre moyen des érythrocytes chez nos 9 malades.

TABLEAU XVIII : TAUX MOYENS DES GLOBULES ROUGES

DANS LA P.C.E.

AUTEURS	HOMMES		FEMMES	
	n	Globules rouges	n	Globules rouges
NILSSON (1948)	130	4,7M	207	4,2M
JEFFREY (1953)	54	4,45M ± 0,46	66	4,11M ± 0,42
RICHMOND et Coll (1956)	26	4,94M ± 0,37	38	4,94M ± 0,56
BERTRAN (1962)	146	4 Millions		
STRANDBERG (1966)	115	4,13M ± 0,52	183	3,86M ± 0,46
Résultats personnels			9	3,92M ± 0,33

n = nombre de cas.

2. L'HEMOGLOBINE.

Les nombreuses recherches faites sur le taux d'hémoglobine permettent de constater que les valeurs moyennes sont d'une façon générale, modérément abaissées. JEFFREY (1953) dans une étude portant sur 200 cas de P.C.E. trouve un taux moyen de12,6 g % chez l'homme, 10,9 g % chez la femme. Ces valeurs sont identiques à celles obtenues par RICHMOND et Coll, (1956), (12,4 g % et 10,9 g % respectivement) ce qui est en accord avec les résultats de NILSSON (1948), (12,1 g % ches l'homme, 10,5 g % chez la femme). STRANDBERG (1966), dans son travail sur 300 cas de P.C.E. signale également des taux d'hémoglobine plus bas chez la femme que chez l'homme 11 g et 12,1 g respectivement. Pour GIBBERD (1966) ils restent inchangés chez les hommes alors que la baisse est très nette chez les femmes.

Chez nos neuf malades nous avons obtenu un taux moyen d'hémoglobine de 12,6 g %. L'abaissement n'est pas suffisant, compte tenu du fait qu'il s'agit de femmes, pour qu'on puisse parler de signes nets d'anémie.

3. CONCENTRATION CORPUSCULAIRE HEMOGLOBINIQUE MOYENNE.

Elle est importante à déterminer car si elle est abaissée (inférieure à 31 %) elle permet de caractériser une hypochromie. JEFFREY, (1953) la trouve réduite dans 96 % des cas, en particulier chez les sujets qui ont une maladie active ou prolongée. Pour FREIREICH et Coll, (1957b) et pour RICHMOND et Coll, (1956) elle est également abaissée (inférieure à 32 % pour le premier ; égale à 29,1 % ou 28,7 % selon le sexe pour le second). Par contre STRANDBERG (1966) ne signale qu'une très légère réduction de la C.C.H.M. (30,4 % chez l'homme et 29,4 % chez la femme). Il explique cette différence par le fait que les auteurs précédents ont compté parmi leurs malades des sujets ayant une sidéropénie vraie.

Dans notre étude nous avons trouvé une valeur de la C.C.H.M. normale (33 %) ; il n'y a donc pas d'hypochromie.

4. LA CHARGE HEMOGLOBINIQUE MOYENNE.

Son étude présente moins d'intérêt que celle de la C.C.H.M. et les avis divergent : elle est abaissée pour certains (JEFFREY (1953) et FREIREICH et Coll (1957b), inchangée pour STRANDBERG (1966) qui ne trouve aucune différence significative entre les témoins et les malades.

La valeur moyenne de la C.H.M. que nous avons obtenue est normale : 32 micro-micro-grammes.

5. LE VOLUME GLOBULAIRE MOYEN.

Le volume globulaire moyen est trouvé soit abaissé comme l'écrivent RICHMOND et Coll, (1956), FREIREICH et Coll, (1957b), BERTRAND (1962), STRANDBERG (1966), soit dans les limites de la normale (JEFFREY, 1953).

Le volume globulaire moyen chez nos neuf malades est de 97 microns-cubes, ce qui est normal.

En conclusion, on peut ainsi dégager les caractères hématologiques de l'anémie de la polyarthrite : elle est modérée, légèrement hypochrome, très discrètement microcytaire et s'accompagne d'un abaissement de la sidérémie.

B) ACTIVITE DE L'ANEMIE ET DEGRE D'ANEMIE.

En 1948 NILSSON constate qu'il existe une relation entre l'importance de l'anémie et l'activité de la polyarthrite, ce qui est confirmé plus tard par JEFFREY (1952 - 1953).

En 1966 ENGSTEDT et STRANDBERG dans leur étude statistique détaillée de trois cents cas de polyarthrite, classent les malades en deux groupes, selon que la sédimentation globulaire est inférieure ou supérieure à 50 mm à la première heure. Ils comparent les données hématologiques de ces deux échantillonages et obtiennent une différence significative pour la concentration d'hémoglobine, chez les hommes seulement. Dans un deuxième temps, ils classent les sujets en quatre groupes selon le degré de l'activité clinique de l'affection ; ils constatent que le nombre de globules rouges et la concentration d'hémoglobine varient parallèlement à l'état clinique. Ceci permet de conclure que l'anémie dans la P.C.E. peut être liée au processus inflammatoire de la maladie.

Parmi nos malades qui ont toutes des signes inflammatoires intenses, et dont la P.C.E. évolue depuis de nombreuses années, il est surprenant qu'une seulement soit anémiée.

C) ANEMIE ET HYPOSIDEREMIE.

BERTRAND (1962) puis ENGSTEDT et STRANDBERG (1966) ont signalé l'existence d'une corrélation statistiquement significative entre le taux d'hémoglobine et l'hyposidérémie, ce qui laisse soupçonner une relation de cause à effet entre ces deux facteurs.

CARTWRIGHT (1966) confirme ce fait et donne une explication pathogénique à cette anémie. Son mécanisme, le même pour certaines affections chroniques (P.C.E., cancer, infections chroniques) consiste en un trouble du métabolisme du fer qui est mal utilisé pour l'érythropoïèse. Cette anomalie du métabolisme du fer est la première à se manifester. En effet, parmi les perturbations hématologiques, BERTRAND (1962) distingue plusieurs degrés :

- Le premier degré est celui où existe une diminution isolée et modérée de la sidérémie. Le nombre de globules rouges et le taux d'hémoglobine sont alors normaux.

- Le deuxième degré se caractérise par une sidérémie plus basse et une hypochromie qui commence à apparaître.

- Le troisième degré comprend à la fois des troubles du métabolisme du fer encore plus marqués, une hypochromie nette et une chute plus ou moins importante du nombre de globules rouges.

Dans notre série de malades, on peut considérer que les poussées inflammatoires ont retenti sur la sidérémie et que l'anémie ne s'est pas encore installée.

D) INFLUENCE DE LA THERAPEUTIQUE MARTIALE SUR L'ANEMIE.

Divers auteurs se sont demandé si une thérapeutique martiale, rectifiant le taux du fer sérique, ne corrigerait pas l'anémie. ROSS (1950), SINCLAIR et DUTHIE (1950), JEFFREY (1952), MILLARD et BARBER (1956) n'ont pas obtenu d'amélioration en donnant du fer par voie buccale.

Le fer administré par voie parentérale, au contraire, est un peu plus efficace, et quelques sujets répondent par une augmentation du taux d'hémoglobine. JEFFREY et Coll, (1955) classent les malades en deux groupes : - ceux qui sont atteints d'une anémie hypochrome, microcytaire avec des réserves de fer médullaire appauvries et qui répondent bien à la thérapeutique,

- ceux qui sont atteints d'une anémie normochrome, et qui sont réfractaires à toute thérapeutique.

En 1966, GIBBERD fait des études plus précises et constate que le traitement martial, per os, ne modifie le taux d'hémoglobine que lorsque celui-ci est très bas. Lorsqu'il est voisin de la normale aucune réponse n'est obtenue. GIBBERD tire alors la conclusion suivante : le taux très bas d'hémoglobine est dû à une sidéropénie, et la thérapeutique est alors en partie efficace. Par contre, lorsque l'hémoglobine est discrètement abaissée,

un autre mécanisme, directement lié à la maladie, est en cause. La thérapeutique martiale est alors sans effet.

En conclusion, l'anémie de la P.C.E., semblable à celle d'autres affections chroniques est d'autant plus prononcée que les signes inflammatoires d'une part, et l'hyposidérémie d'autre part, sont plus importants. Lorsque l'anémie est discrète, elle ne répond généralement pas à la thérapeutique martiale. Quel est le mécanisme de cette anémie ?

E) MECANISME DE L'ANEMIE HYPOCHROME HYPOSIDEREMIQUE DE LA P.C.E.

1. HEMODILUTION.

ROBINSON en 1943 est le premier à suggérer que l'anémie dans la P.C.E. peut être la conséquence d'une hémodilution. Plus tard JEFFREY (1952, 1956) trouve un volume plasmatique normal alors que, pour DIXON (1955), il est nettement augmenté. Ce dernier considère que l'hémodilution est un mécanisme important de l'anémie mais qu'elle ne peut pas en être la seule cause.

Plus tard, WEINSTEIN (1959), READ et Coll, (1962), RAYMOND et Coll, (1965), STRANDBERG (1966) confirment cette augmentation, mais tous s'accordent pour conclure que ce facteur, peu important dans l'étiologie de l'anémie, n'intervient que pour une faible part.

2. HEMOLYSE.

L'influence de l'hémolyse a été examinée en détail par de nombreux auteurs. NILSSON (1948), JEFFREY (1952), ALEXANDER (1956), trouvent un taux de bilirubine libre normale. L'urobiline fécale étudiée par JEFFREY (1952), EBAUGH et Coll, (1955), FREIREICH et Coll, (1954, 1957) est aussi normale.

Si tous ces examens chimiques ne permettent pas de soupçonner l'existence d'une éventuelle hémolyse, l'étude de la survie des globules rouges permet cependant d'avancer cette hypothèse ; néanmoins les avis sont partagés. En effet, ALEXANDER et Coll, (1956), FREIREICH (1952,1957b), MAC CREA (1957), en utilisant la technique d'ASHBY, remarquent que la durée de survie des globules rouges transfusés à des sujets atteints de P.C.E. est moins longue. Avec des érythrocytes marqués au chrome 51, WEINSTEIN (1959) prouve le raccourcissement du temps de survie, révélant ainsi une légère tendance à l'hémolyse. Celle-ci est de type extra-vasculaire, c'est-à-dire liée à un facteur associé à l'environnement du globule rouge (RICHMOND et Coll, 1961).

LEWIS et Coll (1960), ROBERTS et Coll (1960), RAYMOND et Coll (1965), au contraire, trouvent une durée de vie normale. MONGAN et Coll, (1964), après avoir étudié la survie des globules rouges de donneurs normaux transfusés à des sujets atteints de polyarthrite chronique évolutive séro-négative ou séro-positive, aboutit à la même conclusion.

3. MICROSAIGNEMENTS.

Une autre cause de l'anémie a été envisagée : les microsaignements dus à l'ingestion prolongée de corticoïde, de salicylés et d'autres antalgiques. DIXON et Coll, (1960), PIERSON et Coll, (1961), STUBBE et Coll, (1962), signalent une perte de sang modérée induite par les salicylés chez 60 à 70 % des malades atteints de P.C.E. WOOD et Coll, (1964) ne trouvent pas de corrélation entre les microsaignements et l'anémie et concluent que ceux-ci ne peuvent pas être retenus comme cause déterminante de l'anémie.

4. CAUSE DE L'ANEMIE HYPOCHROME HYPOSIDEREMIQUE DE LA P.C.E. : LA SEQUESTRATION DU FER.

Nous avons vu qu'il existe un trouble du métabolisme du fer qui apparaît comme primitif, et c'est là qu'il faut rechercher la cause déterminante de l'anémie de la P.C.E. qui est proche de l'anémie des autres états inflammatoires (FREIREICH et Coll, 1957 ; HEILMEYER, 1964 ; CARTWRIGHT, 1966). Elle est due à une mauvaise réutilisation du fer hémoglobinique des hématies détruites dans le système réticulo-endothélial. Or cette mauvaise réutilisation joue un rôle important dans la pathogénie de l'anémie, car plus de 90 % du fer utilisé par la moelle hématopoïétique provient de globules rouges sénescents. D'autre part, la spoliation martiale infligée à la moelle est encore accrue par le détournement de quantités importantes de fer dans la synoviale.

En conclusion, l'anémie de la P.C.E., semblable à celle d'autres affections chroniques, est d'autant plus prononcée que les signes inflammatoires d'une part, et l'hyposidérémie d'autre part, sont plus importants. Cette anémie ne répond pas à la thérapeutique martiale. Son mécanisme peut s'expliquer par une très discrète hémolyse et surtout par un trouble important du métabolisme du fer qui se traduit par une augmentation des réserves de fer.

- C O N C L U S I O N S -

L'étude de la sidérémie et des signes inflammatoires cliniques et biologiques chez neuf sujets atteints de polyarthrite chronique évolutive (32 prélèvements), soumis à une corticothérapie, permet les remarques suivantes :

1°) Avant l'institution de la corticothérapie :

- les symptômes inflammatoires cliniques sont intenses.
- la sidérémie est significativement basse, sans signes d'hypochromie.
- la plupart des critères biologiques de l'inflammation sont élevés : sédimentation globulaire, haptoglobine, immunoglobulines M.
- la transferrine est abaissée ou normale.

2°) Sous l'influence de la corticothérapie pendant deux à trois semaines :

- les symptômes inflammatoires cliniques régressent très rapidement.
- la sidérémie reste inchangée, alors que l'hémoglobine s'élève souvent.
- parmi les critères biologiques, la sédimentation globulaire est le premier et le plus nettement influencé, ensuite vient l'haptoglobine.
- la transferrine tend progressivement à se normaliser.

Dans cette brève période d'observation, il existe un décalage ou une discordance entre l'amélioration spectaculaire des symptômes cliniques et les variations des critères biologiques de l'inflammation.

VU et PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble le : 8 Novembre 1972

LE DOYEN De la Faculté de Médecine

G. CABANEL.

Le président de thèse,

Pr. G. CABANEL

- B I B L I O G R A P H I E -

ALEXANDER W.R.M., RICHMOND J., ROY L.M.H., and DUTHIE J.J.R. (1956)
Nature of anaemia in rheumatoid arthritis : II Survival of transfused erythrocytes in patients with rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis 1956, 15, p. 12 - 20

ALEXANDER W.R.M., DUTHIE J.J.R. (1962)
The anemia of rheumatoid arthritis
Arch. Interam. Rheum. (A.I.R.), 1962, 5, p. 415 - 422

AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION (1959)
Diagnostic criteria for rheumatoid arthritis 1958 revision
Ann. Rheum. Dis. 1959, 18, p. 49 - 53

ANDERSEN S.B. and JENSEN K.B. (1965)
Metabolism of gamma-globulin in collagen disease
Clin. Sci. 1965, 29, p. 533

AWAI M., BROWN E.B. (1963)
Studies of the metabolism of I^{131} labelled human transferrin
J. Lab. Clin. Med. 1963, 61, p. 363 - 396

BAINTON, DOROTHY F., FINCH C.A. (1964)
The diagnosis of iron deficiency anemia
Amer. J. Med. 1964, 37, p. 62 - 70

BALCERZAK S.P., PETERNEL W.N., HEINLE E.W. (1967)
Iron absorption in chronic pancreatitis
Gastroenterology 1967, 53, p. 257

BALL J., CHAPMAN J.A., MUIRDEN K.D. (1964)
The uptake of iron in rabbit synovial tissue following intra-articular infection of iron dextran
J. Cell. Biol. 1964, 22, p. 351 - 364

BARAGAR and DUTHIE J.J.R. (1960)
Importance of aspirin as a cause of anaemia and peptic ulcer in rheumatoid arthritis
Brit. Med. J. 1960, 1, p. 1106 - 1108

BARDEN J., MULLINAX F., and WALLER M. (1967)
Immunoglobulin levels in rheumatoid arthritis comparison with rheumatoid factor titers, clinical stage and disease duration
Arthr. Rheum. 1967, 101, p. 228 - 234

BEARN A.G., PARKER W.C. (1964)
Some observations on transferrin in : Iron Metabolism
Gross F. Ed., Springer, Berlin 1964, p. 60 - 70

BERNHEIM M., MOURIQUAND C., GERMAIN D. (1958)
Etude du fer médullaire au cours du R.A.A. de l'enfant
Sem. Hop. (Ann. Ped.) 1958, 34, p. 1813 - 1817

BERTRAND J.N. (1962)
Anémie et troubles du métabolisme du fer dans la polyarthrite chronique rhumatismale
Bosc Ed. Thèse Lyon 1962

BESSIS M. (1958)
L'îlot érythroblastique, unité fonctionnelle de la moelle osseuse
Rev. d'Hémat. 1958, 13, p. 8 - 11

BESSIS M. et BRETON-GORIUS J. (1959)
Nouvelles observations sur l'îlot érythroblastique et la rhophéocytose de la ferritine
Rev. d'Hémat. 1959, 14, p. 165 - 175

BESSIS M. et BRETON-GORIUS J. (1960)
L'îlot érythroblastique et la rhophéocytose dans l'anémie ferriprive
Rev. d'Hémat. 1960, 15, p. 233 - 240

BESSIS M. et BRETON-GORIUS J. (1961)
Ultrastructure du proérythroblaste
Nouv. Rev. franc. Hémat. 1961, 1, p. 529 - 533

BESSIS M. (1962)
L'hémosidérine et les mouvements du fer dans l'organisme. Exposé de différents points de vue.
Nouv. Rev. franc d'Hémat. 1962, 2, p. 153 - 158

BEUTLER E., ROBSON B.S., BUTTENWIESER E. (1958)
A comparison of the plasma iron, iron-binding capacity, sternal marrow-iron, and other methods in the clinical evolution of iron stores.
Ann. Intern. Med. 1958, 48, p. 60

BIECHL A., STAPLETON J.E., WOODBURY J.F.L., READ H.G. (1962)
Anemia in rheumatoid arthritis I : Red cell survival studies
Canad. Med. Ass. J. 1962, 86, p. 401 - 405

BILSKI-PASQUIER G. (1971)
Actualité biologique : Métabolisme du fer
Sem. Hop. Paris 1971, 47, p. 1296 - 1299

BODDY K., WILL G. (1969)
Iron absorption in rheumatoid arthritis
Ann. Rheum. Dis. 1969, 28, p 537 - 540

BOTHWEIL T.H. (1968)
The control of iron absorption
Br. J. Haemat. 1968, 14, p. 453 - 456

BOTTIGER L., MALMQUIST E., OLHAGEN B. (1964)
Serum protein-bound carbohydrates in rheumatic disease : evaluation of activity in rheumatoid arthritis
Ann. Rheum. Dis. 1964, 23, p. 495 - 499

BOUSSER J., BILSKI-PASQUIER R.G., ZITTOUN R., SAMAMA M., BERNADOU A. (1970)
Abrégé d'hématologie
Nouvelles éditions médicales françaises 1970

BRUZZONE L., MASSIMELLO F.
Arch. Sci. Med.
1940, 69, p. 236

BUSH J.A., ASHENBRUCKER H., CARTWRIGHT G.E., and WINTROBE M.M. (1956)
The anemia of infection. XX : The kinetics of iron metabolism in the anemia associated with chronic infection
J. Clin. Invest. 1956, 35, p. 89

CALLENDER S.T. (1964)
Digestive absorption of iron in : Iron Metabolism
Gross F. Ed. Springer, Berlin 1964, p. 89 - 96

CANTAROW A.M.D., SCHEPARTZ B.P.D. (1967)
Biochemistry Saunders W.B. Ed. Philadelphia 4e édit. 1967

CARAWAY W.T. (1963)
Macro and Micro methods for the determination of serum iron and binding capacity
Clin. Chem. 1963, 9, p. 188 - 199

CAROLINE L., TASCHDJIAN C.L., KOZINN P.J. and SCHADE A.L. (1964)
Reversal of serum fungistasis by addition of iron
J. Invest. Derm. 1964, 42, p. 415 - 419

CARTWRIGHT G.E. (1966)
The anemia of chronic disoders
Semin. Hemat. 1966, 3, p. 351 - 375

CLAMAN H. and MERILL D. (1966)
Serum immunoglobulins in rheumatoid arthritis
J. Lab. and Clin. Med. 1966, 67, p. 850 - 854

CONRAD M.E., WEINTRAUB L.R., CROSBY W.H. (1964)
The role of the intestine in iron kinetics
J. Clin. Invest. 1964, 43, p. 963 - 974

CROSBY W.H. (1963)
The control of iron balance by the intestinal mucosa
Blood 1963, 22, p. 441 - 449

CUTHBERTSON D. and TILSTONE W.J. (1969)
Metabolism during the postinjury period
Adv. Clin. Chem. 1969, 12, p. 1 - 55

DENIS M.C. (1969)
Etude électrophorétique et immunochimique de 95 sérums dysglobulinémiques
Thèse Grenoble n° 44, 1969

DIXON A., RAMCHARAN S., ROPES M.W. (1955)
Rheumatoid arthritis : dye retention studies and comparison of dye radioactivity labelled red cells methods for measurement of blood volume
Ann. Rheum. Dis. 1955, 14, p. 51 - 61

DIXON A.S.J., SCOTT J.T. and HARVEY-SMITH E.A. (1960)
Aspirin and the anaemia of rheumatoid arthritis
Brit. med. J. 1960, 1, p. 1425 - 1426

DRESCH C., NAJEAN Y., BAUCHET J., BERNARD J. (1972)
Anomalies hématologiques des polyarthrites chroniques évolutives
Nouvelle Presse Médicale 1972, 1, p. 163 - 170
(MASSON)

DREYFUS J.C., SCHAPIRA G. (1958)
Le fer : biochimie - physiologie - pathologie
L'expansion ed. Paris 1958

EBAUGH F.G., PETERSON R.E., RODMAN G.P. and BUNIM J.J.
Symposium on rheumatic disease. Anaemia of rheumatoid arthritis
Med. Clin. North Amer. 1955, 39, p. 489 - 498

EIGTHTEENTH RHEUMATISM REVIEW (1968)
Review of american and english literature for the years 1965 - 1966
Arthr. and Rheum. 1968, 11, suppl. 3, p. 549

EKELUND C. (1962)
Anaemia in Rheumatoid arthritis
Rheumatism 1962, 18, p. 84 - 88

ENGSTEDT E., STRANDBERG O. (1966a)
Hematological data and clinical activity of the rheumatoid disease. In : Anaemia in rheumatoid arthritis
Acta med. Scand. 1966, 180, suppl. 454, p. 13 - 27

ENGSTEDT L., STRANDBERG O. (1966b)
The absorption and utilisation of iron in patients with rheumatoid arthritis, iron deficiency and in controls. In : Anaemia in rheumatoid arthritis
Acta med. Scand. 1966, 180, suppl. 454, p. 30 - 51

EYQUEM A., JACQUELINE F., PODLIACHOUK L. et FRANCQ J.C. (1959)
Problèmes immunologiques de la polyarthrite chronique évolutive
Rev. Franç. Et. Clin. et Biol. 1959

FEENEY R.E. and ALLISON R.G. (1969)
The transferrins
In : Evolutionary biochemistry of proteins (Chap. 6)
WILLEY ed. New-York 1969, p. 144 - 171

FERSTL A., SCHMIDT S. (1952)
Das Serum Eisen bei der chronischen arthritis
Wien. Zeitschr. Inn. Med. 1952, 33, p. 125 - 168

FISHER and YATES (1957)
Statistical tables for biological agricultural and medical research
Oliver and Boyd Londres 1957

FISHER D.S. and PRICE D.C. (1964)
A simple serum iron method using the new sensitive chromogen Tripyridyl-s-triazine
Clin. Chemistry 1964, 10, p. 21 - 31

FREIREICH F.J., ROSS J.F., BAYLES T.B., EMERSON C.P., FINCH S.C. (1954)
Mecanism of anemia associated with rheumatoid arthritis
Ann. Rheum. Dis 1954, 13, p. 365 - 366

FREIREICH E.J., MILLER A., EMERSON C.P. and ROSS J.F. (1957a)
The effect of inflammation on the utilisation of erythrocyte and transferrin bound radioiron for red cell production
Blood 1957, 12, p. 972 - 983

FREIREICH E.J., ROSS J.F., BAYLES T.B., EMERSON C.P., FINCH S.C. (1957b)
Radioactive iron metabolism and erythrocyte survival studies of the mechanism of the anemia associated with rheumatoid arthritis
J. Clin. Invest. 1957, 36, p. 1043 - 1058

GAJDOS A. (1965)
La biochimie du métabolisme du fer
Presse médicale 1965, 73, p. 1689 - 1694, et p. 1751 - 1754

GAJDOS A. (1967)
Biochimie du métabolisme du fer
In : Médecine et Biochimie (problèmes d'actualité)
Masson ed. Paris 1967

GARDNER D.L. and ROY L.M.H. (1961)
Tissue iron and the reticulo-endothelial system in in rheumatoid arthritis
Ann. Rheum. Dis 1961, 20, p. 258 - 264

GIBBERD F.B. (1966)
The hemoglobin level in patients with rheumatoid arthritis
Acta Rheum. Scand. 1966, 12, p. 122 - 134

GIBLETT E.R.
Genetic markers in human blood. Chapitre III : The transferrin
Blackwell scientific publications Oxford 1969, p. 126 - 159

GREEN R.A., FROMKE V.L. (1966)
Splenectomy in Felty's syndrome
Ann. int. med. 1966, 64, p. 1265 - 1270

GROULADE J., JACQUELINE F. et TIZZANI R.J. (1956)
Variations physiologiques des protéines, des glyco- et lipoprotéines sériques de l'adulte et du vieillard (électrophorèse sur papier)
Rev. Lyon. Med. 1956, 5, p. 393 - 402

HAURANI F.I., BURKE W., MARTINEZ E.J. (1965)
Defective reutilization of iron in the anemia of infection.
J. Lab. Clin. Med. 1965, 65, p. 560 - 570

HEILMEYER L. (1964)
Human hyposideraemia. Iron metabolism.
Gross F. ed., Springer, Berlin, 1964, p. 201 - 213

HEMMELER G. (1951)
Métabolisme du fer
Masson ed., Paris, 1951

HUME R., CURRIE W.J.C., TENNANT M. (1965)
Anaemia of rheumatoid arthritis and iron therapy
Ann. Rheum. Dis., 1965, 24, p. 451 - 457

IZAK G., GALEWSKY-STEIN K., MENCZEL J., GROEN J.J. (1962)
Influence of salicylate administration on iron metabolism
Blood, 1962, 19, p. 601 - 611

JACQUELINE F., EYQUEM A. et PODLIACHOUK L. (1957)
Hémagglutinations au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques (étude comparative)
Rev. Rhum. 1957, 24, p. 385

JACQUELINE F., PODLIACHOUK L. and EYQUEM A. (1964)
Evolution of the Anti- Gm substances and of the reactivity of rheumatoid sera for human red cells sensitized with 3 different Anti-Rh sera or immune rabbit sera and for FII Latex
Arthr. and Rheum. 1964, 7, p. 110 - 118

JACQUELINE F., HENROTTE J.G., DEPRAITERE R., DE TRAVERSE P.M. (1970)
Influence de l'inflammation rhumatismale chronique sur les taux du fer sérique et du magnésium érythrocytaire.
Rhumatologie 1970, 22, p. 137 - 140

JACQUELINE F., DEPRAITERE R., HENROTTE J.G., DE TRAVERSE P.M. (1971)
Modification du magnésium érythrocytaire au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques.
Premier symposium International sur le déficit magnésique en pathologie humaine, Vittel, 1971

JAYLE M.F., ENGLER R., DEGRELLE (1970)
Les sialoglycoprotéines plasmatiques dans le syndrome d'agression et la croissance tissulaire.
In : Exposés annuels de biochimie médicale : 30^{e} série
Masson ed. Paris 1970

JEFFREY M.R. (1952)
Anemia of rheumatoid arthritis
Ann. Rheum. Dis. 1952, 11, p. 162 - 167

JEFFREY M.R. (1953)
Some observations on anemia in rheumatoid arthritis
Blood 1953, 8, p. 502 - 518

JEFFREY M.R., FREUDLICH H.F., JACKSON E.B., WATSON D. (1955)
The absorption and utilization of radio-iron in rheumatoid disease
Clin. Sci., 1955, 14, p. 395 - 406

JEFFREY M.R. (1956)
Hemodilution in rheumatoid disease
Ann. Rheum. Dis. 1956, 15, p. 151 - 159

JOHANSSON S., PLANTIN L.O., STRANDBERG C. (1966)
The metabolism of iodine- labelled transferrin and albumin.
In : Anemia in rheumatoid arthritis
Act. Med. Scand. 1966, 180, suppl. 454, p. 107 - 126

JUNG A., MANDEL P., SAUVAGE P., MARK G. (1969)
Dosages du fer et du cuivre sériques chez 100 sujets atteints d'affections ostéo-articulaires.
Revue du rhumatisme 1969, 36, p. 242 - 246

KALFF M.W. (1970)
A population study on serum immunoglobulin levels
Clin. Chim. Acta 1970, 28, p. 277 - 289

KATZ J.H., JANDL J.H. (1964)
The role of transferrin in the transport of iron into the developing red cell. In : Iron metabolism
Gross ed., Springer, Berlin, 1964, p. 103 - 117

KEDRACKA J. (1970)
Serum iron and copper levels in patients with rheumatoid arthritis.
Rheumatologia (Warsz.) 1970, 8, p. 115 - 120

LAWSON A.A.H., OWEN E.T., MOWAT A.G. (1967)
Nature of anaemia in rheumatoid arthritis. VII : Storage of iron in rheumatoid disease
Ann. Rheum. Dis. 1967, 26, p. 552 - 559

LEWIS S.M., PORTER I.H. (1960)
Erythrocyte survival in rheumatoid arthritis
Ann, Rheum. Dis. 1960, 19, p. 54 - 58

MAC CATHIE M., OWEN J.A., and MAC PHERSON A.I.S. (1966)
Effect of surgery on plasma proteins
Scot. Med. J. 1966, 11, p. 83 - 88

MAC CREA P.C. (1957)
Latent haemolysis in rheumatoid arthritis
Lancet I, 1957, p. 402 - 406

MAC CREA P.C.
Marrow examination in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis
Ann. Rheum. Dis. 1958, 17, p. 89 - 96

MACKIEWCZ S., FENRYCH W. (1961)
Immunoelectophoretic analysis of proteins in serum and synovial fluid in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis
Ann. Rheum. Dis. 1961, 20, p. 265 - 273

MANCINI G., VAERMAN J.P., CARBONARA A.O. and HEREMANS J.F. (1964)
A single radial diffusion method for the immunological quantitation of proteins. In : Protides of the biological fluids of the 11th colloquium Bruges 1963
Elsevier, Amsterdam, 1964, p. 370 - 373

MASSON P. (1970)
La lactoferrine ;
Arscia ed., Bruxelles, 1970

MILLARD J.B., BARBER H.S. (1956)
Clinical trial of intravenous and intramuscular iron in rheumatoid arthritis
Ann. Rheum. Dis. 1956, 15, p. 51 - 54

MILLS J.A., CALKINS E., COHAN A.S. (1961)
The plasma disappearance time and catabolic half-life of I^{131} labelled normal human gamma globulin in amyloidosis and in rheumatoid arthritis.
J. Clin. Invest. 1961, 40, p. 1926 - 1934

MONGAN E.S., JACOX R.F. (1964)
Erythrocyte survival in rheumatoid arthritis.
Arthr. and Rheum. 1964, 7, p. 481 - 489

MOORE C.V., DUBACH R.
Cité par MOORE in référence 1967, p. 20

MOORE C.V., BROWN G.B. (1967)
Le fer dans l'organisme.
Documents Geigy, Acta clinica, Bâle 1967

MOURIQUAND Cl.

Etude cytologique des troubles de l'utilisation du fer pour la formation de l'hémoglobine.
Le Sang, 1958, 29, p. 461 - 465

MOURIQUAND Cl. (1958a)

Vitamine C et métabolisme du fer.
Sem. Hôpitaux de Paris 1958, 18, p. 276 - 279

MOURIQUAND Cl. (1958b)

Le sidéroblaste : étude morphologique et essai d'interprétation
Rev. d'Hémat. 1958, 13, p. 79 - 99

MOURIQUAND Cl. (1960)

Villosité intestinale et métabolisme du fer.
Rev. Hémat. 1960, 15, p. 472 - 488

MOURIQUAND Cl. (1961)

L'exploration des réserves de fer par les techniques histologiques
Path. Biol. 1961, 9, p. 1557 - 1560

MOURIQUAND C., LEJEUNE E., GERMAIN D., MAITRE PIERRE J. (1962)

Le fer médullaire dans les maladies rhumatismales.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1962, 2, p. 55 - 69

MOWAT A.G. and HOTHERSALL T.E. (1968)

Nature of anaemia in rheumatoid arthritis. VII : Iron content of synovial tissue in patients with rheumatoid arthritis and in normal individuals.
Ann. Rheum. Dis. 1968, 27, p. 345 - 351

MOWAT A.G., HOTHERSALL T. E., AITCHISON W.R.C.

Nature of anaemia in rheumatoid arthritis. XI : Changes in iron metabolism induced by the administration of corticotrophin
Ann. Rheum. Dis. 1969, 28, p. 303 - 309

MUIRDEN K.D.
Ferritin in synovial cells in patients with rheumatoid arthritis
Ann. Rheum. Dis. 1966, 25, p. 387 - 401

MUIRDEN K.D.,FRASER J.R.E. and CLARRIS B. (1967)
Ferritin formation by synovial cells exposed to haemoglobin in vitro
Ann. Rheum. Dis. 1967, 26, p. 251 - 259

MUIRDEN K.D., SENATOR G.B.
Iron in the synovial membrane in rheumatoid arthritis and other joint diseases
Ann. Rheum. Dis. 1968, 27, p. 38 - 48

MUIRDEN K.D. (1969)
Clearance of fer 59 labelled erythrocytes from normal and inflamed rabbit knee joint. I : Relationship to the anaemia of rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis. 1969, 28, p. 548 - 551

MUIRDEN K.D., PEACE G., ROGERS K. (1969)
Clearance of fer 59 labelled erythrocytes from normal and inflamed rabbit knee joint. II : Autoradiographic and histological studies.
Ann. Rheum. Dis. 1969, 28, p. 630 - 636

MUIRDEN K.D. (1970)
The anaemia of rheumatoid arthritis : the significance of iron deposits in the synovial membrane.
Aust. Ann. Med. 1970, 2, p. 97 - 104

MUIRDEN K.D. (1970)
Lymph node iron in rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis. 1970, 29, p. 81 - 88

MULLER W., KLUTHE R., MULLER H. (1963)
Zur Aktiviätsdiagnostik chronisch rheumatischer Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der quantitaven Bestimmung von Haptoglobin und Coeruloplasmin
Zeitschrift für Rheumaforschung 1963, 22, p. 1 - 10

NAJEAN Y. (1961)
L'entrée du fer dans la cellule rouge
Path. Biol. 1961, 9, p. 1573 - 1577

NAJEAN Y. (1962)
Etude du métabolisme du fer "in vivo" et "in vitro", dans l'anémie hypochrome hyposidérémique. Volume siège, et mouvements des compartiments préhéminiques du fer.
Nouv. Rev. franç. Hemat. 1962, 2, p. 39 - 54

NAJEAN Y. (1963)
Technique de dosage de l'absorption digestive du fer à l'aide d'un indicateur inerte radio-actif
Nouv. Rev. franç. Hemat. 1963, 3, p. 82 - 83

NAJEAN Y. (1964)
Quelques conceptions récentes concernant le métabolisme du fer.
Revue medico-chirurgicale des maladies du foie, de la rate et du pancréas
1964, 34, p. 247 - 258

NAJEAN Y., ARDAILLOU N., DRESCH C. (1969)
Utilisation des techniques isotopiques en hématologie.
Baillère ed., Paris 1969

NAJEAN Y., DRESCH C. (1972)
Cinétique du fer dans les hémochromatoses.
Ann. Biol. Clin. 1972, 30, p. 379 - 389

NILSSON F. (1948)
Anemia problems in rheumatoid arthritis
Acta Med. Scand. 1948, 130, suppl. 210, p. 1 - 193

NOYES W.D., BOTHWELL T.H. and FINCH C.A. (1960)
The role of the reticulo-endothélial cell in iron metabolism
Brit. J. Haemat. 1960, 6, p. 43 - 55

OLHAGEN B., BIRKE G., PLANTIN L.O., AHLINDER S. (1963)
Isotope studies of gammaglobulin catabolism in collagen disorders.
Acta Rheum. Scandinav. 1963, 9, p. 88

OWEN E.T. and LAWSON A.A.H. (1966)
Nature of anemia in rheumatoid arthritis. VI : Metabolism of endogenous iron.
Ann. Rheum. Dis. 1966, 25, p. 547 - 552

OWEN J.A.
Effect of injury on plasma proteins
Advances in clinical chemistry 1967, 9, p. 1 - 41

PIERSON R.N., HOLT P.R., WATSON R.M., KEATING R.P. (1961)
Aspirin and gastrointestinal bleeding
Amer. J. Med. 1961, 31, p. 259 - 265

PODLIACHOUK L., EYQUEM A. et JACQUELINE F. (1958)
Le diagnostic de la polyarthrite chronique évolutive par agglutination des globules rouges humains sensibilisés.
Ann. Inst. Pasteur 1958, 94, p. 659

POLICARD A. (1965)
Les réactions inflammatoires et leur dynamique
Masson ed., Paris 1965, p. 61

POLLYCOVE M. (1964)
Iron kinetics. In : Iron metabolism
Gross F ; ed., Springer, Berlin, 1964, p. 148 - 170

RAMSAY W.N.M.
Plasma iron.
Advances in clinical chemistry.
Academic Press, New-York 1958, 1, p. 1 - 39

RAVAULT P.P., VIGNON G., LEJEUNE E., MAITREPIERRE J., MOURIQUAND C., et RUITTOND P. (1961)
Les troubles du métabolism du fer et de l'anémie de la polyarthrite chronique évolutive.
Congrès International du rhumatisme, Rome, 1961

RAVAULT P.P., VIGNON G., LEJEUNE E., CREYSSEL R., MOURIQUAND C ; , MOREL P., MAITREPIERRE J. (1961)
L'anémie et les troubles du métabolisme du fer dans la polyarthrite chronique rhumatoïde (à propos de 127 observations)
J. Med. Lyon. 1961, 42, p. 1733 - 1749

RAYMOND F.D., BOWIE M.A., DUGAN A. (1965)
Iron metabolism in rheumatoid arthritis.
Arthr. and Rheum. 1965, 8, p. 233 - 243

READ H.C., WOODBURY J.F.L., STAPEON J.E ; O'NEILL A.B. (1962)
Anemia in rheumatoid arthritis. II : Blood volume studies
Canad. Med. Ass. J. 1962, 87, p. 781 - 785

RICHMOND J., GARDNER D.L., ROY L.M.H., DUTHIE J.J.R. (1956)
Nature of anaemia in rheumatoid arthritis. III : Changes in the bone-marrow and their relation to other features of the disease.
Ann. Rheum. Dis. 1956, 15, p. 217 - 226

RICHMOND J ; , ROY L.M.H., GARDNER D.L., ALEXANDER W.R.M., DUTHIE J.J.R.(1958)
Nature of anaemia in rheumatoid arthritis. IV : Effects of the intravenous administration of saccharated oxide of iron
Ann. Rheum. Dis. 1958, 17, p. 406 - 415

RICHMOND J., ALEXANDER W.R.M., POTTER J.L., DUTHIE J.J.R. (1961)
The nature of anaemia in rheumatoid arthritis. V : Red cell survival measured by radioactive chromium
Ann. Rheum. Dis. 1961, 20, p. 133 - 137

ROBERT D'ESHOUGUES J., LEONARDELLI J., DELCAMBRE B., ZYLBERBERG G., HUBAUD P. (1972)
Intérêt de la présence de fer dans le tissu synovial sous- intimal au cours de la maladie rhumatoïde.
Rev. Rhum. 1972, 39, p. 573 - 580

ROBERTS F.E., HAGEDORN A.B., OWEN C.A., SLOCUMB C.H. (1960)
The anemia of rheumatoid arthritis
Arthr. and Rheum. 1960, 3, p. 460 - 461

ROBERTS F.D., HAGEDORN A.B., SLOCUMB C.H. and OWEN C.A. (1963)
Evolution of the anemia of rheumatoid arthritis
Blood 1963, 21, p. 470 - 477

ROPES M.W., BENNETT G.A., COBB S. et al.
1958 revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis
Bull. Rheum. Dis. 1958, 9, p. 175 - 176

ROSS D.N. (1950)
Oral and intravenous iron therapy in the anemia of rheumatoid arthritis.
Ann. Rheum. Dis. 1950, 9, p. 358 - 362

ROY L.M.H., ALEXANDER W.R.M., DUTHIE J.J.R. (1955)
Nature of anaemia in rheumatoid arthritis. I : Metabolism of iron.
Ann. Rheum. Dis. 1955, 14, p. 63 - 72

SCHADE A.L. (1963)
Significance of serum iron for the growth, biological characteristics and metabolism of Staphylococcus aureus.
Biochem. Z. 1963, 338, p. 140 - 148

SCHAPIRA G. (1970)
Elements de biochimie humaine.
Flammarion ed. Paris 1970

SCHWARTZ D. (1963)
Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes.
Flammarion ed. Paris 1963

SCHWICK H.G. (1968)
Immunological methods in clinical chemistry. 6th int. congr. clin. chem. Munich 1966, vol. I : Clinical protein chemistry
Karger, Basel/ New-York, 1968, p. 93 - 105

SCOTT J.T., PORTER J.H., LEWIS S.M., DIXON A. St. J ;
Studies of gastrointestinal bleeding caused by corticosteroid, salicylates and other analgesics.
Quart. J. Med. 1961, 30, p. 167

SELIGMANN M., MESHAKA G. (1967)
Classification des syndromes de carence immunitaire primitive de l'enfant
Journées parisiennes de pédiatrie 1967
Flammarion ed. Paris 1967, p. 358

SENATOR G.B. and MUIRDEN K.D. (1968)
Concentration of iron in synovial membrane synovial fluid and serum in rheumatoid arthritis and other joint diseases
Ann. Rheum. Dis. 1968, 27, p. 49 - 54

SHARPE L.M., PEACOCK W.C., COOKE R., HARRIS R.S. (1950)
The effect of phytate and other food factors on iron absorption
J. Nutrit. 1950, 41, p. 433

SIERING H., EITNER K. (1970)
Therapie influsse auf Eisenstoffwechsel in Patienten mit progressiv chronischer Polyarthritis.
Z. Ges. Inn. Med. 1970, 25, p. 827 - 830

SINCLAIR R.J.G., DUTHIE J.J.R. (1950)
Intravenous iron in treatment of hypochromic anemia associated with rheumatoid arthritis.
Brit. Med. J. , II : 1950, p. 1257

STEPAN J., VOJTISEK O. and PALUSKA E. (1965)
On the problems of the total iron binding capacity of serum (T.I.B.C.) in patients with articular disease
Acta Rheum. Scand. 1965, 11, p. 119

STRANDBERG O.
Isotope studies of jectofer in patients with rheumatoid arthritis and in healthy subjects.
Acta Rheum. Scand. 1965, 11, p. 19 - 29

STRANDBERG O. (1966)
Anemia in rheumatoid arthritis
Acta Med. Scand. 1966, 180, suppl. 454

STUBBE L.T.F.L., PIETERSEN J.H., VAN HEULEN C. (1962)
Aspirin preparations and their noxius effect on the gastro-intestinal tract.
Brit. Med J. 1962, 1, p. 675 - 680

STURGEON P., SHODEN A. (1964)
Mechanisms of iron storage.
In : Iron metabolism
Gross F. ed., Springer, Berlin 1964, p. 121 - 146

TANNER E., NEUMANN W., EBNER E., UNVERRICHT A., CORRENS H.J. (1970)
Beiträge zum erythrocytären Blutsystem in der aktiven Phase der Polyarthritis chronica progressiva.
Deutsch. Gesundh. 1970, 25, p. 144 - 147

TIZZANI R.J. (1955)
Microelectrophorèse sur papier du serum de l'adulte normal (protéines glyco et lipoprotéines)
Thèse med. Lyon n° 258, Allier ed. Grenoble 1955

VAS M.R., DE LEEUW M.D. and N.K.
Iron absorption in Patients with Rheumatoid arthritis and in normal subjects
Canad. Med. Ass. J. 1967, 97, p. 504 - 509

WARDLE E.N., ATTAN J. (1967)
An electron microscope study of bone marrow in rheumatoid disease
Brit. J. Haemat. 1967, 13, p. 194 - 201

WEINSTEIN I.M. (1959)
A correlative study of the erythrokinetics and disturbances in iron metabolism associated with the anemia of rheumatoid arthritis.
Blood 1959, 14, p. 950 - 966

WERNER M. (1969)
Serum protein changes during the acute phase
Clin. chim. acta 1969, 29, p. 299 - 305

WEST C.D., HONG R. and HOLLAND N.H. (1962)
Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency states.
J. of clin. Inv. 1962, 41, p. 2054 - 2064

WHITTINGHAM S., BALAZS N.D.H., MACKAY I.R.
The effect of corticosteroid drugs on serum iron levels in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis
Med. J. Aust. 1967, 54, p. 639 - 641

WOOD H.N., WILSON C.H., BUFFALO N.Y. (1964)
Iron deficiency anemia in rheumatoid arthritis and the role of aspirin-induced gastrointestinal bleeding in its pathogenesis
Arthr. and Rheum. 1964, 7, p. 354

- T A B L E D E S M A T I E R E S -

Pages

- INTRODUCTION : 1

- CHAPITRE I : LE FER DANS L'ORGANISME 2

A) - REPARTITION DU FER DANS L'ORGANISME..... 2

1. Fer héminique..... 2
2. Fer non héminique..... 3

B) - ABSORPTION ALIMENTAIRE DU FER..... 3

1. Besoins en fer..... 3
2. Méthodes d'exploration de l'absorption..... 4
3. Facteurs de l'absorption..... 5
4. Mécanisme et régulation de l'absorption..... 6

C) - TRANSPORT DU FER..... 8

1. La transferrine..... 8
2. La sidérémie..... 9

D) - STOCKAGE ET UTILISATION DU FER..... 10

1. Stockage du fer..... 10
2. Utilisation du fer..... 11

E) - CINETIQUE DU FER. COMPARTIMENTS METABOLIQUES..... 12

1. Epreuve par le radio-fer..... 13
2. Compartiments métaboliques du fer..... 14

- CHAPITRE II : ETUDES PERSONNELLES..... 17

A) - TECHNIQUES..... 17

1. Tests de sédimentation..... 17
2. Examens hématologiques..... 17
3. Sidérémie..... 18
4. Dosages immunochimiques..... 19
5. Méthodes statistiques..... 21
6. Représentation graphique..... 22

Pages

B) - PRESENTATION DES MALADES..... 23

1. Observation N° 1..... 25
2. Observation N° 2..... 29
3. Observation N° 3..... 33
4. Observation N° 4..... 37
5. Observation N° 5..... 41
6. Observation N° 6..... 45
7. Observation N° 7..... 49
8. Observation N° 8..... 53
9. Observation N° 9..... 57

C) - INTERPRETATION DE NOS RESULTATS..... 61

1. Avant l'institution de la corticothérapie... 61
2. Après l'institution de la corticothérapie... 63

- CHAPITRE III : HYPOSIDEREMIE DE LA P.C.E..... 67

A) - CONFRONTATION DE NOS RESULTATS AVEC CEUX DE LA LITTERATURE..... 67

B) - TROUBLE DE L'ABSORPTION DU FER..... 67

1. Etude par la méthode d'hypersidérémie provoquée..... 67
2. Etude par les méthodes isotopiques au fer radio-actif..... 69

C) - DIMINUTION DE LA TRANSFERRINEMIE AU COURS DE LA P.C.E..... 70

1. Etude quantitative..... 70
2. Etude du transport du fer par la transferrine 70

D) - INFLUENCE DE L'ACTIVITE DE LA MALADIE..... 72

E) - MECANISME DE L'HYPOSIDEREMIE..... 74

1. Renouvellement du fer plasmatique..... 74
2. Trouble de l'utilisation du fer médullaire. 76
3. Séquestration du fer dans le système réticulo-endothélial..... 77
4. Accumulation du fer dans la synoviale..... 78
5. Détournement du fer sérique par la lactoferrine..... 79

F) - ACTION DE LA CORTICOTHERAPIE SUR LA SIDEREMIE..... 81

- CHAPITRE IV : ANEMIE DE LA POLYARTHRITE..... 83

A) - CARACTERES HEMATOLOGIQUES DE L'ANEMIE..... 83

1. Nombre de globules rouges..... 83
2. L'hémoglobine..... 85
3. Concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne..... 85
4. Charge hémoglobinique moyenne..... 85
5. Volume globulaire moyen..... 86

B) - ACTIVITE DE LA MALADIE ET DEGRE D'ANEMIE..... 86

C) - ANEMIE ET HYPOSIDEREMIE..... 86

D) - INFLUENCE DE LA THERAPEUTIQUE MARTIALE SUR L'ANEMIE 87

E) - MECANISME DE L'ANEMIE HYPOCHROME HYPOSIDEREMIQUE DE LA P.C.E..... 88

1. Hémodilution..... 88
2. Hémolyse..... 88
3. Microsaignements..... 89
4. Cause de l'anémie hypochrome hyposidérémique de la P.C.E. : la séquestration du fer..... 89

- CONCLUSIONS..... 90

- BIBLIOGRAPHIE..... 91

- S E R M E N T D ' H I P P O C R A T E -

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de
mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de
l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai
jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun
partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne
verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront
confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser
le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de
religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'in-
terposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire
usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis
fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes
Confrères si j'y manque.

-i-i-i-i-i-i-i-i-i-